

VERGLEICH VERSCHIEDENER KNOCHENDICHTEMESSVERFAHREN BEI
KINDERN UND JUGENDLICHEN NACH NIERENTRANSPLANTATION

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Elisa Arendt

geboren am 24.06.1980

in Herzberg/Elster

Gutachter:

1. Prof. Dr. Mentzel

2. PD Dr. John

3. PD Dr. Körber

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.01.2019

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of Variance – Varianzanalyse
BMD	Bone mineral density (Knochenmineraldichte)
BMI	Body Mass Index
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation (Breitband-Abschwächung)
CKD	Chronic Kidney Disease
DXA	Digital X – ray Radiogrammetry (Digitale Radiogrammetrie)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
PBM	Peak bone mass (Knochenspitzenmasse)
ESRD	End stage renal disease (terminale Niereninsuffizienz)
MCI	Metakarpalindex
μSV	Mikrosievert
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
ROIs	Regions of interests
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SOS	Speed of Sound (Schalleitungsgeschwindigkeit)
Tab.	Tabelle
NTX	Nierentransplantation
Vgl	vergleiche

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	7
1 Einleitung.....	9
1.1 Osteoporose.....	9
1.1.1 Primäre Osteoporose.....	11
1.1.2 Sekundäre Osteoporose.....	12
1.2 Aufbau des menschlichen Knochens.....	13
1.3 Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen.....	16
2 Ziele der Arbeit.....	18
2.1 Problemstellung.....	18
2.2 Fragestellung.....	19
3 Patienten und Methoden.....	21
3.1 Patienten.....	21
3.2 Knochendichtemessmethoden.....	25
3.2.1 Grundlagen.....	25
3.2.2 Digitale Radiogrammetrie.....	25
3.2.3 Periphere quantitative Computertomographie (pQCT).....	27
3.2.4 Kalkaneus–Ultraschallverfahren.....	28
3.2.5 Tibia–Radius–Ultraschallverfahren.....	30
3.3 Statistische Methoden.....	31
4 Ergebnisse.....	33
4.1 Vergleich der Knochendichtemessverfahren.....	34
4.1.1 Vergleich durch Korrelation.....	34
4.1.2 Tibia–Radius–Ultraschallverfahren.....	35
4.1.3 Kalkaneus–Ultraschallverfahren.....	36

4.1.4	Digitale Radiogrammetrie.....	39
4.1.5	pQCT-Verfahren.....	40
4.1.6	Vergleich anhand der Z-Scores.....	41
4.1.7	Vergleich der Verfahren auf Erkennung des Osteoporosegrades.....	42
4.1.8	Vergleich von Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerten der Alternativmethoden mit der peripheren quantitativen Computertomographie.....	47
4.1.9	Vergleich des Lebens- und Knochenalters von Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation.....	47
4.2	Erkrankungsspezifische Einflüsse.....	49
4.2.1	Einfluss der Erkrankungsdauer.....	49
4.2.2	Kortikosteroidmedikation.....	52
4.3	Knochenstoffwechselfparameter.....	53
4.3.1	Vergleich mit den Knochendichtemessverfahren.....	53
4.3.2	Verläufe post Transplantationem.....	55
5	Diskussion.....	57
5.1	Ergebnisse.....	57
5.1.1	Patientenkollektiv.....	58
5.1.2	Vergleich des Lebens- und Knochenalters bei Kindern nach Nierentransplantation.....	59
5.1.3	Korrelation zwischen Geschlecht und Knochendichte.....	60
5.1.4	Einfluss der Erkrankungsdauer vor dem Zeitpunkt der Nierentransplantation.....	61
5.1.5	Korrelation zur Kortikosteroidgabe.....	63
5.1.6	Korrelation zu Knochenstoffwechselfparametern.....	64
5.2	Limitationen der Studie.....	67
5.2.1	Anzahl der Probanden.....	67
5.2.2	Technische Grenzen der Messmethoden.....	67

5.2.3	Dokumentation.....	68
5.2.4	Weitere Grenzen.....	68
6	Schlussfolgerung.....	69
7	Literaturverzeichnis.....	71
8	Anhang.....	78
8.1	Danksagung.....	78
8.2	Lebenslauf.....	79
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung.....	80

Zusammenfassung

Kinder nach Nierentransplantation weisen aufgrund einer oft langjährigen Erkrankungsdauer vor Transplantation und fehlender Mobilisierung sowie einer Steroidtherapie nach Nierentransplantation ein erhöhtes sekundäres Osteoporoserisiko auf. Die Knochendichtemessung sollte daher als präventive Maßnahme in das Procedere nach Transplantation einbezogen werden, da sie es ermöglicht, die Kinder einer eventuell notwendigen Therapie zuzuführen.

Zur Knochendichtemessung stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Als Goldstandard dient die periphere quantitative Computertomographie (pQCT). Darüber hinaus haben sich vier weitere Messmethoden etabliert: die Dual-Energy-X-Ray Absorptiometrie (DXA), der Kalkaneus-Ultraschall, der Tibia-Radius-Ultraschall sowie die Digitale Radiogrammetrie. Die vorliegende Arbeit hatte es zum Ziel, alle genannten Methoden miteinander zu vergleichen. Skelettalterabweichungen, Frakturen, die Erkrankungsdauer sowie die Steroidmedikation wurden auf ihre möglichen Auswirkungen auf die Knochendichte untersucht.

Insgesamt flossen Daten von 41 nierentransplantierten Patienten ein. Das bei 35 Patienten bestimmte Knochenalter wies bei 22 Patienten (63%) für beide Geschlechter eine signifikante Retardierung auf. Bei 26 Patienten konnten alle Knochendichtemessverfahren über einen 6-Jahreszeitraum nach NTX untersucht werden. Sechs von ihnen (14%) zeigten in der peripheren Quantitativen Computertomographie eine reduzierte Knochendichte, die die Kriterien einer Osteopenie/Osteoporose erfüllte. 14 Patienten wiesen in der DXR eine verminderte Knochendichte auf. Bei 8 Patienten konnte dies mit dem Kalkaneusultraschall festgestellt werden. Mittels der Tibia- und Radiussonographie konnte bei 17 Patienten eine verminderte Knochendichte gesehen werden.

Die Annahme, dass die Knochendichtemessverfahren bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation untereinander vergleichbar sind, konnte nur teilweise bestätigt werden. Die DXR als ein Verfahren mit geringer Strahlenbelastung hatte die höchste Sensitivität im Vergleich zur pQCT, jedoch lagen bei einer Reihe von Patienten keine DXR-Daten vor, was die Beurteilbarkeit einschränkt. Diesbezüglich sollte eine weitere Untersuchung erfolgen. Als Messverfahren ohne Strahlenbelastung zeigte sich

der Kalkaneusultraschall mit vergleichsweise hoher Spezifität und hohem negativen prädiktiven Wert der Tibia- und Radiussonographie überlegen.

Untereinander korrelierten die Messverfahren nicht signifikant zum angenommenen Goldstandard der pQCT. Kalkaneus- und Tibia-Radiussonographie korrelierten positiv untereinander, ebenfalls die DXR und der Kalkaneus-Ultraschall. Es konnte nur beim Kalkaneus-Ultraschall ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kortikosteroidmenge und dem Z-Score dargestellt werden.

Hinsichtlich der Knochenstoffwechselfparameter zeigte sich ein statistisch negativer Zusammenhang mit dem Parathormon und dem Crosslink-Index zu den Z-Scores der pQCT. Bezüglich der Crosslinks sollten weitere Untersuchungen folgen; sie werden erst seit 2004 regelmäßig bei Kindern nach Nierentransplantation bestimmt und lagen daher in dieser Arbeit bei vielen Patienten nicht vor.

Zusammenfassend scheint als alternatives Messverfahren zur Beurteilung quantitativer Knocheneigenschaften nach Ergebnissen der vorliegenden Arbeit die DXR aufgrund ihrer Sensitivität, Spezifität und der Vorhersagewerte am geeignetsten zu sein. Auch der Kalkaneus-Ultraschall mit all seinen Vorteilen scheint eine sinnvolle Alternative zur Verlaufskontrolle der Knochendichte bei Kindern nach Nierentransplantation zu sein.

1 Einleitung

1.1 Osteoporose

Osteoporose, auch als Knochenschwund bekannt, ist eine systemische skelettale Erkrankung, die sich durch eine verminderte Knochendichte und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens auszeichnet. Dies führt zu einem fortschreitenden Anstieg der Brüchigkeit und steigert das Risiko von Frakturen, die den wichtigsten klinischen Aspekt der Erkrankung darstellen. Am häufigsten sind osteoporotische Frakturen im Bereich des Schenkelhalses, der Wirbelkörper und am Radius. Aufgrund einer wachsenden Weltbevölkerung und einer Zunahme der Osteoporose-Inzidenz [CITATION Bur07 \l 1031] ist ein Anstieg von 1,7 Millionen Hüftfrakturen im Jahre 1990 auf 6 Millionen im Jahre 2050 zu erwarten [CITATION Gen99 \l 1031].

Der prognostisch wichtigste Parameter für das Auftreten einer Osteoporose ist die Knochenspitzenmasse (Peak bone mass, PBM). Diese erreicht zwischen dem 18. und 24. Lebensjahr ihren Höhepunkt und sinkt hernach kontinuierlich ab [CITATION Glo12 \l 1031], wie in Abbildung 1 veranschaulicht wird.

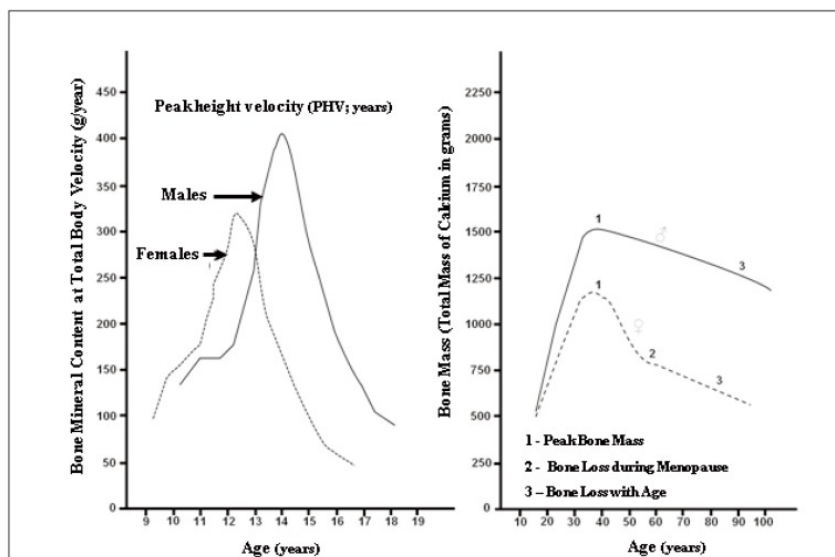


Abbildung 1: Zunahme der Knochenspitzenmasse im Verhältnis zur Wachstumsgeschwindigkeit und geschlechtsabhängige Unterschiede der Knochenspitzenmasse (Stagi et al. 2013)

Einen positiven Einfluss auf die maximale Knochendichtemasse haben neben genetischen Faktoren Hormone wie Calcitonin, Vitamin D₃, Östrogene sowie die

Das Diagramm zeigt die komplexe Regulation der Knochenremodierung. Im Zentrum stehen die Interaktionen zwischen verschiedenen Zelltypen und Hormonen:

- Zelltypen:** Prä-osteoblast, Osteoblast, T-Zelle, Stammzelle, Monozyt, Osteozyt, Bürstensaum (Osteoklast), Versiegelungszone.
- Hormone und Wachstumsfaktoren:** Glucocorticoide, Parathormon, Calcitriol, Östrogene, Wachstums-hormon, IGF, Calcitonin.
- Regulatorische Faktoren:** Prostaglandine, PAI, OBDRF, Kollagenase, TGFβ, Kopplungs-faktor (BMP?), CSF, DIF, MFF.
- Prozesse:** Mitose, Kollagen, Mechano-stat, Osteoid.

Die Abbildung illustriert die Regulation der Kollagenproduktion, der Kollagenase-Aktivität und der Osteoklastenbildung. Ein Legende oben rechts erklärt die Symbole: ⊕ Stimulation, ⊖ Hemmung.

Die besondere Bedeutung der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit für einen gesunden Bewegungsapparat im Kindes- und Jugendalter wurde in der Arbeit von E. Schönau et al. 2002 herausgestellt. Zahlreiche Studien belegen eine verminderte Knochendichte bei chronischen Krankheiten, beispielsweise Kindern mit chronisch

entzündlichen Darmerkrankungen (Boot et al. 1998) oder juveniler idiopathischer Arthritis (Lien et al. 2003).

1.1.1 Primäre Osteoporose

Die primäre Osteoporose ist auch als idiopathische Osteoporose bekannt und betrifft den überwiegenden Teil der erwachsenen Patienten. Eine erkennbare Ursache fehlt. Je nach Alter unterscheidet man 3 Formen:

- die eher selten auftretende juvenile Osteoporose,
- die postmenopausale Form bei Frauen, bei der die Spongiosa durch den Östrogenrückgang abnimmt, sowie
- die senile Form, welche überwiegend bei Männern vorkommt und durch einen Kortikalisumbau gekennzeichnet ist.

Im Gegensatz zur Osteoporose des erwachsenen Patienten ist bei der juvenilen Form zu beachten, dass nicht von einem Rückgang der Knochensubstanz, sondern von einem ungenügenden Aufbau der Mikroarchitektur des Knochens während des Wachstums auszugehen ist. Es wird zwischen der klinischen Osteoporose bei atraumatischen Frakturen und einer messtechnischen Osteoporose unterschieden, welche mittels radiologischer Verfahren erfasst wird. Die Frakturrate bei der klinischen Osteoporose zeigt dabei an, inwiefern der Knochen in der Lage ist, den normalen mechanischen Herausforderungen standzuhalten. In den radiologischen Messverfahren spricht man von einer Osteoporose, wenn die Knochenmineraldichte über 2,5 Standardabweichungen im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation reduziert ist. Werte zwischen -1 und -2,5 SD entsprechen einem Schwund an Knochendichte ohne Mikroarchitekturstörung (Osteopenie).

Die klinische Relevanz einer unkomplizierten Erniedrigung der Knochenmineraldichte bis zu -1,5 Standardabweichungen im Kindes- und Jugendalter und ihre Langzeitprognose bleiben in Zusammenschau der Studien schwer einzuschätzen. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass Kinder mit einer erniedrigten Bone mineral density (BMD) ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen (Jones et al. 2003, Ma et al. 2003).

1.1.2 Sekundäre Osteoporose

Die Ursachen des sekundären Knochenschwundes sind vielfältig. Im Kindesalter spielen erbliche Erkrankungen des Bindegewebes, wie die Osteogenesis imperfecta, das Ehlers–Danlos–Syndrom, das Bruck- sowie das Marfan–Syndrom, das Osteoporosis pseudoglioma-Syndrom oder auch die Homozystinurie eine Rolle. Auch können hormonelle Entgleisungen, gastroenterologische Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen (CKD und ESRD[CITATION Sei03 \l 1031]), längerfristige Immobilisation sowie medikamentöse Therapien zu einem Knochenschwund führen.

Für die vorliegende Arbeit spielen Glukokortikoide eine wichtige Rolle. Sie bewirken auf vielfältige Weise eine eingeschränkte Neubildung des Knochens (Canalis et al. 2001), indem sie

- die pulsatile Sekretion von Wachstumshormonen reduzieren,
- die physiologische Wachstumshormonerhöhung während der Pubertät durch Erhöhung der hypothalamischen Somatostatinsekretion bremsen,
- die Empfindlichkeit gegenüber Wachstumshormonen und IGF-1 in Leber und Wachstumsfugen verringern,
- die parakrine Synthese von IGF-1 hemmen,
- die Synthese von IGF-BP stören,
- die α -1-Hydroxylase und damit den Aufbau von aktivem Vitamin D hemmen und
- calciurische Effekte aufweisen.

1.2 Aufbau des menschlichen Knochens

Der menschliche Knochen setzt sich aus organischen und nichtorganischen Bausteinen zusammen. Zu den organischen Bestandteilen zählen zum Beispiel kollagene und nicht-kollagene Proteine, zu den nichtorganischen unter anderem Minerale wie Calcium und Phosphat (Glorieux, Pettifor, & Jüppner, 2012).

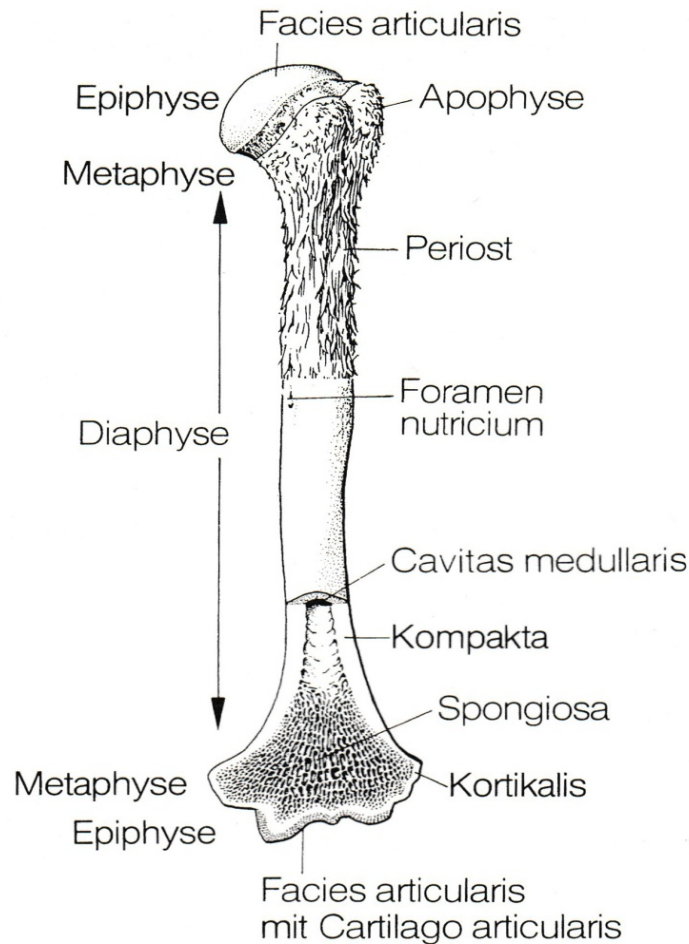


Abbildung 3: Aufbau des Knochens (Schiebler, Schmidt, Zilles, 8.Auflage 1999)

Die Makrostruktur des menschlichen Knochens besteht aus Periost, Kortikalis, Spongiosa und Markhöhle (siehe Abb. 3). Das den Knochen umhüllende Periost, auch Knochenhaut genannt, lässt sich in ein kollagenfaserhaltiges Stratum fibrosum und ein die Knochensubstanz ernährendes Stratum osteogenicum unterteilen. Vom Periost geht die Neubildung des Knochens aus. Darunter liegt die Kortikalis, auch als Substantia compacta bezeichnet. Wie der Name schon sagt, besteht sie aus kompakter Knochensubstanz, in deren kleinen Knochenzellhöhlen sich die knochenbildenden Osteozyten befinden. Die Substantia spongiosa schließlich ist ein feines Schwammwerk aus zarten Knochenbälkchen. Das Mark im Trabekelzwischenraum enthält beim Neugeborenen das rote, blutbildende Knochenmark, welches im Laufe der Adoleszenz in den Diaphysen der Röhrenknochen durch gelbes, fettzellreiches Mark ersetzt wird[CITATION Sch99 \l 1031].

Mikroskopisch sind folgende Zellarten zu unterscheiden und für das Verständnis des Knochenstoffwechsels wichtig:

- Die Osteoblasten bilden das Osteoid sowie Kollagen, Proteoglykane und Glykoproteine. Überdies produzieren sie das Enzym alkalische Phosphatase.
- Das Osteoid ist der noch nicht verkalkte Vorknochen und entsteht aus dem organischen Material, welches von den Osteoblasten gebildet wird.
- Osteozyten entsprechen Osteoblasten ohne Ergastoplasma in verkalkter Grundsubstanz.
- Osteoklasten sind bewegliche, mehrkernige Riesenzellen und als solche für die Resorption der Knochengrundsubstanz zuständig. Zur Auflösung der Knochensubstanz setzen sie beispielsweise Cathepsin B frei.

Als anorganische Bestandteile der Knochensubstanz haben die Calciumapatitkristalle den höchsten Stellenwert. Sie stellen den größten Calciumspeicher des menschlichen Körpers dar und verleihen dem Knochen Festigkeit und Stabilität. Organische Substanzen wie Kollagen, Osteokalzin, Osteonektin, Mukopolysaccharide und Glykoproteine verleihen dem Knochen Elastizität, um ihm bei hohen Zugkräften eine gewisse Biegungsfähigkeit zu ermöglichen.

Die Röhrenknochen werden anatomisch in Epi-, Meta- und Diaphyse unterteilt. Der kindliche Knochen weist zwischen Epi- und Metaphyse eine Umbauzone (Epiphysenfuge) auf, in der bis zum Abschluss des Wachstums ein anhaltender Knochenaufbau stattfindet. Es herrscht ein sensibles Gleichgewicht zwischen knochenaufbauenden und -abbauenden Prozessen zugunsten des Wachstums. Nach Abschluss des Knochenwachstums wird der Knochen permanent umgebaut (remodelling); Knochenabbau und -aufbau sind im Gleichgewicht. Bei diesem Umbauprozess spielt neben den erforderlichen Nährstoffen insbesondere die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit einen entscheidenden Einfluss. Im Senium überwiegt schließlich der Knochenabbau den Aufbau, es kommt zur Atrophie. Die postnatale Entwicklung des kindlichen Knochens ist in der folgenden Darstellung von C. Maes und H.M. Kronenberg dargestellt.

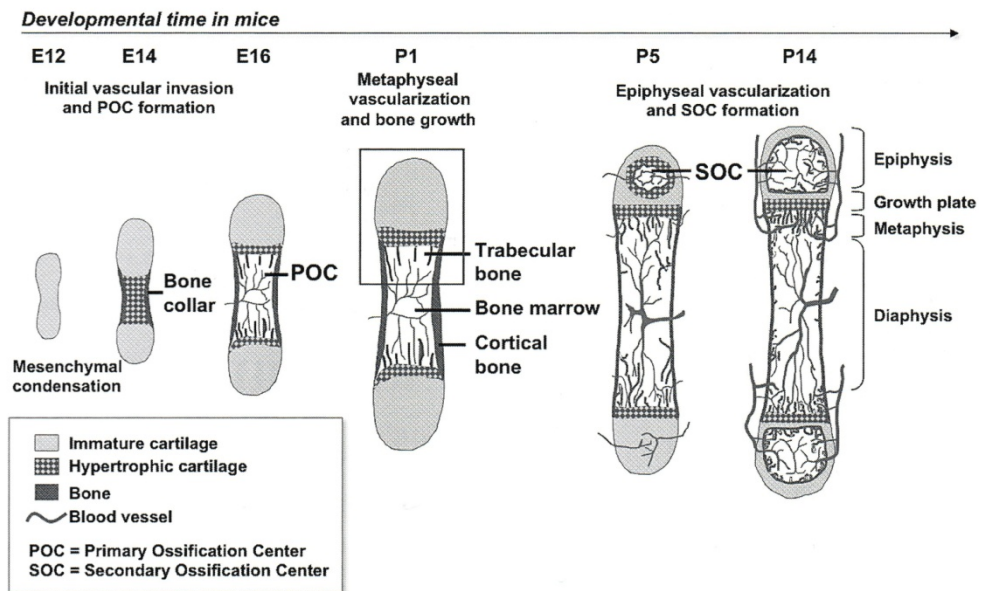


Abbildung 4: Postnatales Knochenwachstum (Pediatric Bone 2012)

1.3 Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen

Zu den Erkrankungen, die eine sekundäre Osteoporose nach sich ziehen können, gehören die chronischen Nierenerkrankungen. Sie führen mitunter zu einer terminalen Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD), welche eine Nierenersatztherapie und eine Nierentransplantation erfordert. Maßgeblichen Anteil an den neu aufgetretenen pädiatrischen ESRD in den USA im Zeitraum zwischen 2005 bis 2009 haben die kongenitalen Anomalien von Nieren und Harntrakt, welche mit einer Nierendysplasie bzw. -hypoplasie vergesellschaftet sind (CAKUT) (Seikali et al. 2003). Glomeruläre Erkrankungen zeichnen für 23% der Fälle verantwortlich, wobei hier die Hälfte der Glomerulosklerose zuzuordnen sind. Als weitere Hauptursache sind die sekundären glomerulären Erkrankungen, wie zum Beispiel die Lupusnephritis, zu nennen (Collins et al, 2011).

Hauptfolgen der chronischen Nierenerkrankungen sind nicht nur der fortschreitende Funktionsverlust der Nieren, sondern auch das ansteigende Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Für terminal niereninsuffiziente Kinder und Jugendliche ist die Nierentransplantation die Therapie der Wahl, da es nur auf diesem Wege möglich ist, ihnen eine adäquate Entwicklung zu gewährleisten. Schon vor dem Eingriff stellen sie aufgrund des komplexen Zusammenwirkens von Knochenstoffwechsel, Anämie, Wachstum und Pubertät eine kindernephrologisch intensiv zu betreuende Patientengruppe dar.

Da sich erworbene Nierenerkrankungen in der Regel durch eine raschere Progredienz auszeichnen als angeborene, bleibt für die Planung der Transplantation hier häufig nicht viel Zeit (McDonald et al, 2004), (Fine et al, 2010).

Die meisten Patienten erhalten vor ihrer Nierentransplantation bereits eine Hämö- oder Peritonealdialyse. Die Operation zur Anlage des Dialyseweges, die Einhaltung bestimmter Diätvorschriften und die erhöhte Infektionsgefahr belasten den schon vorgeschädigten Organismus zusätzlich. Während der Transplantation wird dem Patienten eine initiale Hochdosis Prednisolon von 300 mg/m² verabreicht.

Nach Implantation des Spenderorgans ist eine hochdosierte immunsuppressive Therapie zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion erforderlich. Als Basisimmunsuppressiva

dienen Prednisolon (Decortin® H) und Cyclosporin A (Sandimmun® Optoral), die häufig mit Mycophenolatmophetil (CellCept®) kombiniert werden. Im Jahr 1995 wurde auch Tacrolimus (Prograf®) als weiteres Medikament zur Immunsuppression zugelassen.

Die Dosis des Prednisolons wird in den folgenden 6 Wochen auf eine Dauertherapie von 4 mg/m² KOF reduziert. Halloran veröffentlichte 2004 dazu ein Protokoll, welches sowohl die Induktionsphase als auch die Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation bei Kindern beschreibt (Halloran, 2004). Etwa 2 von 3 Patienten haben während des ersten Jahres nach Transplantation eine akute Abstoßungsreaktion, daher ist eine engmaschige Kontrolle von Serumcreatinin, Blutdruck, Gewicht und Diurese unverzichtbar. Akute Rejektionen werden mit 6 Methylprednisolonboli à 300 mg/m² i.v. behandelt. Andere Komplikationen sind Gefäßverschlüsse und Infektionen. Infolge von Immunsuppression, Immobilisation und anderer Faktoren sind die Kinder und Jugendlichen auch nach Nierentransplantation bezüglich ihres Knochenstoffwechsels beeinträchtigt. Um eine eventuell erforderliche osteoprotektive Therapie mit Vitamin D zu planen und zu steuern, ist eine quantitative Beurteilung der Knocheneigenschaften notwendig, die mit verschiedenen Messmethoden erfolgen kann.

2 Ziele der Arbeit

2.1 Problemstellung

Eine Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter erfordert eine umfangreiche prä-, peri- und auch postoperative Diagnostik und Therapie. In diesem Rahmen können zahlreiche Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen auftreten.

Nach einer erfolgreichen Transplantation ist es das Hauptziel in der pädiatrischen Nephrologie, das Spenderorgan und dessen Funktion zu erhalten sowie eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Darüber hinaus soll eine normale körperliche, soziale und emotionale Entwicklung des Patienten gewährleistet sein. Häufig zeigen die Kinder und Jugendlichen bereits im Frühstadium ihrer Nierenerkrankung eine Wachstumsretardierung. Der Erkrankungsverlauf und die Lebensumstände der Nierentransplantation gehen allzu häufig mit mangelnder körperlicher Bewegung und einer reduzierten Muskelleistung einher, was aufgrund der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit Auswirkungen am Skelett in Form einer reduzierten Knochenmasse erwarten lässt. Die häufig mit der Transplantation verbundene Steroidtherapie verstärkt diesen Effekt noch zusätzlich.

2.2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll einen Methodenvergleich osteodensitometrischer Messverfahren betrachten, um die Frage zu klären, ob es eine Risikogruppe für Osteoporose unter Kindern nach Nierentransplantation gibt, welche eine reduzierte Knochenmineraldichte und somit ein erhöhtes Frakturrisiko aufweist. Da eine Verminderung der Knochendichte in konventionellen Röntgenaufnahmen erst ab einer Reduktion von ca. 30 – 40% sicher erkannt werden kann, kommen alternativ quantitative osteodensitometrische Verfahren zur Anwendung:

- die an ionisierte Strahlung gebundene Methode der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) sowie die in der Erwachsenenmedizin als Goldstandardmethode in der Osteologie etablierte Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)
- die digitale Radiogrammetrie (Digital X-ray Radiogrammetry, DXR) sowie
- die quantitativen Ultraschallverfahren (QUS) mittels Tibia-, Radius- bzw. Kalkaneus-Messungen, welche aufgrund fehlender Strahlenbelastung gerade in der Kinderheilkunde von besonderem Interesse sind.

Es gilt zu klären, welche Veränderungen am Skelettsystem bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation mittels dieser quantitativen osteodensitometrischen Analysemethoden zu ermitteln sind. In einer Querschnittsstudie werden die genannten Verfahren anhand der Z-Scores miteinander verglichen. Als Goldstandard dient dabei die periphere quantitative Computertomographie, da bei dem untersuchten Patientengut keine DXA-Untersuchungen erfolgten. Ebenso sollen ein möglicher Zusammenhang mit klinischen und paraklinischen Befunden sowie ein Einfluss der die Transplantation begleitenden medikamentösen Therapie untersucht werden.

Anhand der erhobenen Messwerte und der gesammelten Erfahrungen zur Wertung der Standard- und Alternativverfahren bei der Knochenanalyse wird abschließend eine Empfehlung zum Vorgehen bei der quantitativen Beurteilung des Skelettsystems nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter erstellt und ein Zusammenhang mit klinischen sowie paraklinischen Befunden untersucht.

Folgende Fragen sollen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

1. Zeigen sich bezüglich der quantitativen Knochenparameter Unterschiede bei nierentransplantierten Kindern?
2. Wie gut korrelieren verschiedene Messmethoden zur quantitativen Knochenanalyse im Kindes- und Jugendalter in der Gruppe der Nierentransplantierten untereinander?
3. Welche der untersuchten alternativen Messmethoden kann für den Einsatz im Kindes- und Jugendalter empfohlen werden?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Grundlage dieser Arbeit ist ein Patientenkollektiv von 41 nierentransplantierten Kindern, welche in der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena betreut wurden und bei denen im Beobachtungszeitraum von Juli 1995 bis Januar 2011 eine Knochendichtemessung durchgeführt wurde. Die Patienten waren zur Transplantation zwischen 2,25 und 19,75 Jahre alt (Median 13 Jahre). Die Altersverteilung ist in Abbildung 5 veranschaulicht, wobei im Rahmen der Datenanalyse lediglich das kalendarische Alter erfasst wurde. Die Transplantationen fanden zwischen dem 3. und 19. Lebensjahr statt.

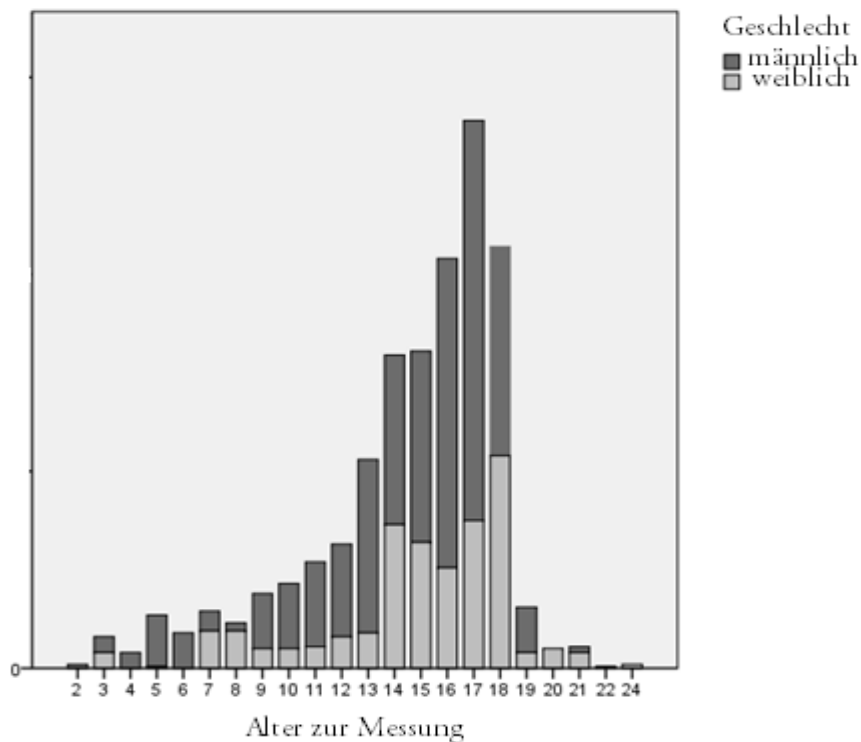


Abbildung 5: Alters- und Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt der NTX

Bei den die Niereninsuffizienz verursachenden Grunderkrankungen überwiegen die angeborenen Erkrankungen, welche zur Dialyse und schließlich zur Nierentransplantation führen. Eine Übersicht zu den Grunderkrankungen und ihren Häufigkeiten im Patientengut liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über Grunderkrankungen und Häufigkeit

	Erkrankung	Anzahl(n)
genetisch	kong. Nephrr. Syndrom	2
	fokal segmentale Glomerulosklerose	7
	Townes-Brock-Syndrom	1
	familiäre Hypomagnesiämie	1
	Nephronophthise	5
	ARPKD	4
	Uratnephropathie	1
	Nierendysplasie	5
	kong. Nephropathie bei Podocin-Mutation	1
	Nierenagenesie	1
	lumbaldystrophe Verschmelzungsniere	1
obstruktiv	subvesikale Obstruktion	5
	obstruktive Nephropathie	2
parenchymatös	IgA-Nephritis	1
	HUS	2
	Rapid progressive Glomerulonephritis	2

Die Mehrheit der Patienten wurde auch vor der Nierentransplantation in der Ambulanz betreut und einer Knochendichtemessung zugeführt. Ausschlusskriterien waren wiederholt erfolglose Transplantationen mit folgender Explantation sowie Grund- oder Folgeerkrankungen, die eine Transplantation weiterer Organe notwendig machten. Für den Vergleich der Knochendichtemessungen untereinander wurden Untersuchungen erfasst, die in einem zeitlichen Abstand von maximal 8 Wochen durchgeführt wurden. Bei 26 Patienten war es auf diese Weise möglich, Untersuchungen mit mindestens drei

1 ARPKD:engl. Autosomal Rezessive Polyzystische Nierenerkrankung, schwerste Form der Zystennieren

der vier Messverfahren, i.e. Kalkaneus-Sonographie, Tibia-Radius-Sonographie, pQCT und DXR zu dokumentieren.

Insgesamt gingen radiologische Daten von 41 Kindern und Jugendlichen (26 männlich, 15 weiblich) in diese Arbeit ein. Bei den untersuchten 41 Patienten wurden die Knochenanalysen im Longitudinalverlauf über einen Zeitraum von bis zu maximal sechs Jahren erfasst, um so die Dynamik der Knochendichte nach der Transplantation bei Kindern und Jugendlichen beurteilen zu können. Eine Übersicht über die Patientenzahl zum untersuchten Zeitraum gibt die folgende Tabelle. Für diese Patienten war eine Erhebung der beschriebenen Laborparameter ebenfalls möglich.

Tabelle 2: Patientenzahl pro Messverfahren im Abstand zur Nierentransplantation (1 Tibia-Radius-Ultraschall, 2 Kalkaneus-Ultraschall, 3 DXR, 4 pQCT)

Abstand zur Transplantation		Messverfahren			
in Jahren		1	2	3	4
1	n	6	12	3	10
3		6	16	5	9
5		2	10	1	10
6		5	7	3	6

Patientenanzahl

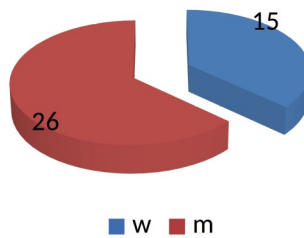


Abbildung 6: Anzahl weiblicher und männlicher Patienten

Zum jeweiligen Messzeitpunkt der Knochenanalyse wurden folgende Laborparameter erhoben: Osteocalcin, Parathormon, 25-OH-Vitamin D, Serumphosphat, Serumcalcium, Serumcreatinin, sowie die Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Verhältnis zum Serumcreatinin. Die Bestimmung der Crosslinks wurde erst im Jahre 2004 als regelmäßige Untersuchung in der nephrologischen Ambulanz eingeführt. Für die Patienten wurde zudem die jeweilige kumulative Gesamtdosis an applizierten Glukokortikoiden bis zum Zeitpunkt der Knochenanalyse erfasst und mit den Messergebnissen der quantitativen Knochenanalysen korreliert, um so den Einfluss der Steroidgabe auf die quantitativen Knocheneigenschaften zu beurteilen.

Die anthropometrischen Parameter Körpergröße und Gewicht wurden nach Standard erhoben. Der Body Mass Index wurde aus der Ratio Gewicht / Größe² (kg/m², Quetelet–Kaup–Index) berechnet.

3.2 Knochendichtemessmethoden

3.2.1 Grundlagen

Um Veränderungen der Knochenmineraldichte zu erfassen, wird bei Erwachsenen die Standardabweichung vom Durchschnittswert junger Erwachsener (T-Score) angegeben. Bei Kindern müssen aufgrund einer erheblichen Abhängigkeit der Werte von Alter und Geschlecht diese Parameter in die Erfassung mit eingehen, daher wurde der Z-Score entwickelt. Er entspricht der Anzahl der Standardabweichungen (Standard Deviation Score = SDS) von einem durchschnittlichen Bone Mineral Density-Wert bezogen auf eine Vergleichspopulation desselben Alters und Geschlechts. Ein Z-Score > -1 SDS entspricht dabei einer normalen Knochendichte.

3.2.2 Digitale Radiogrammetrie

Die digitale Radiogrammetrie ist eine Methode zur Osteoporosediagnostik mit relativ geringem apparativen Aufwand. Es werden dabei Röntgenaufnahmen der Hand im posterior-anterioren Strahlengang, einer Photonenenergie von 45 kV, einer Leistung von 3,2 bis 4 mAs und einem Film-Fokus-Abstand von 1 m angefertigt. Die Strahlenbelastung beträgt etwa 1 μ Sv. Die so entstandenen Aufnahmen werden anschließend eingescannt und mittels einer computergestützten Bild- und Texturanalyse ausgemessen. Vom System werden automatisch untersucherunabhängige Regionen der Mittelhandknochen des II. – IV. Strahls der Finger, sogenannte ROI (regions of interest) festgelegt und anschließend bezüglich ihrer kortikalen Dicke und des Metakarpalindex (MCI) ausgemessen. Im Nachgang wird durch einen speziellen Umrechnungsalgorithmus die Knochendichte ermittelt. Es stehen Vergleichswerte einer gleichaltrigen Vergleichspopulation zur Verfügung (Mentzel et al., 2007).

Für die vorliegende Arbeit kam das Pronosco X-posure System (Version V.2, Firma Sectra, Schweden) zur Anwendung. Es besteht aus einem hochauflösenden Scanner mit angeschlossenen Rechner inklusive dazugehöriger Auswertungs-Software.

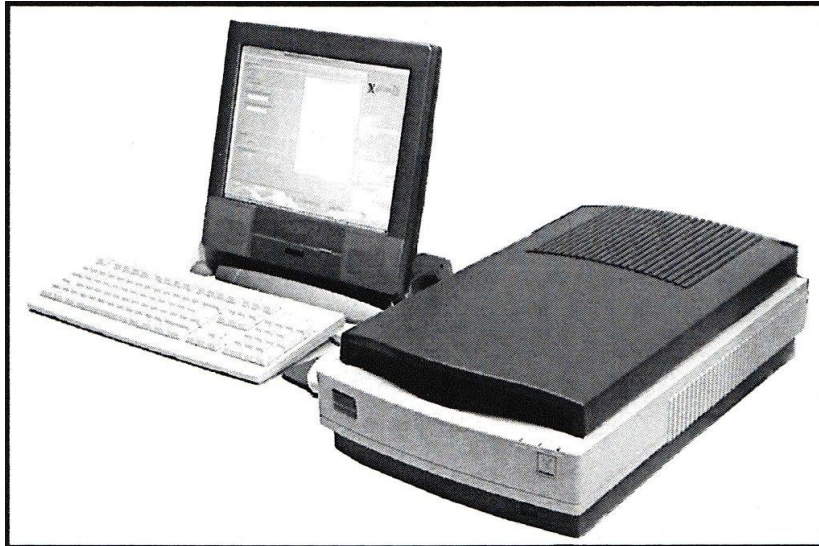


Abbildung 7: Pronosco X-posure System der Digitalen Radiogrammetrie

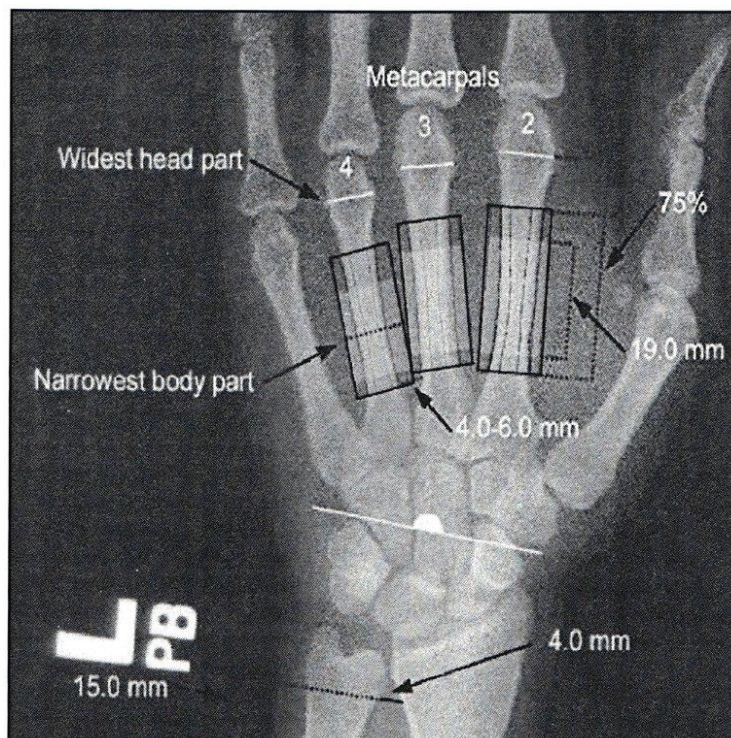


Abbildung 8: Regions of Interest der Metakarpalia mit Maßzahlen (Quelle: Rosholm et al. 2001)

3.2.3 Periphere quantitative Computertomographie (pQCT)

Dieses Messverfahren ermittelt die physikalische Dichte (kg/m^3) eines jeden Volumenelements (Voxel bzw. Volumenpixel) und beruht auf dem bildgebenden Verfahren der Computertomographie. Aufgrund der spezifischen gewebeabhängigen

Abschwächung der verwendeten Röntgenstrahlen lassen sich im Knochen Kortikalis und Spongiosa exakt voneinander unterscheiden, was eine frühzeitige Erkennung krankhafter Veränderungen ermöglicht. Die Strahlenbelastung bei diesem Verfahren beläuft sich auf ungefähr 1 bis 2 μSv .

Bei der pQCT wird die Knochendichte im distalen Drittel des linken Radius, bezogen auf die Unterarmlänge, bestimmt. Die auch hier notwendigen Z-Scores sind Bestimmungen anhand herstellerspezifischer Referenzwerte für die Gesamt- und Trabekuläre BMD.

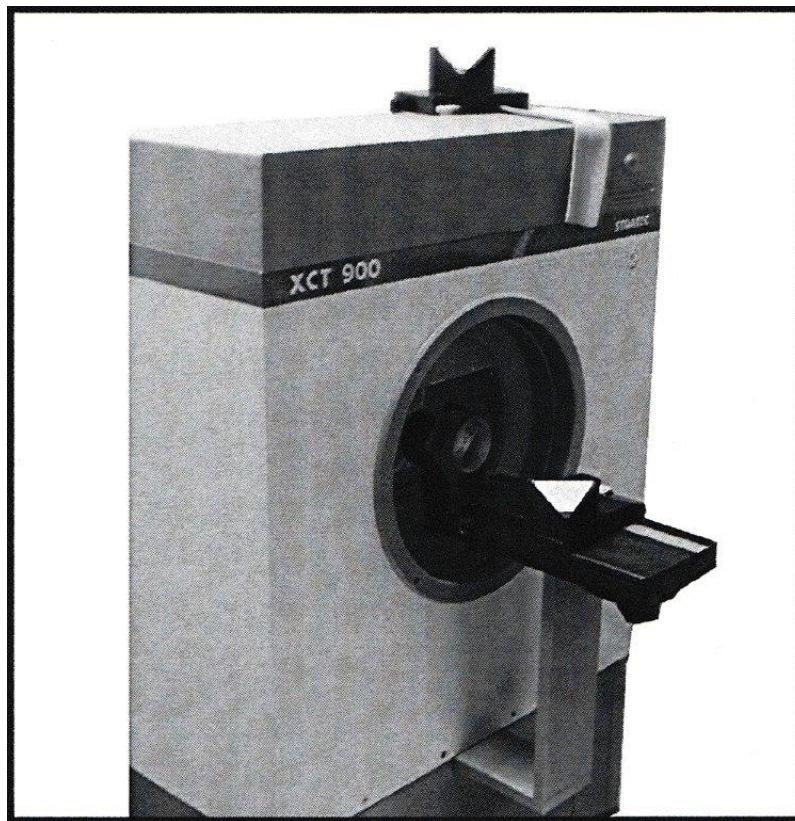


Abbildung 9: periphere Quantitative Computertomographie

3.2.4 Kalkaneus-Ultraschallverfahren

Mit diesem Verfahren steht eine nichtinvasive und strahlenfreie Messung der Knochendichte zur Verfügung. Dabei werden an beiden Ossa calcanei Ultraschallwellen im Frequenzbereich von 0,2 – 0,8 MHz angewandt und deren Knochenleitgeschwindigkeit (speed of sound, SOS) sowie die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA) gemessen und ein Durchschnittswert ermittelt. Damit der Fuß des Patienten nicht verrutscht, wird er in einer Haltevorrichtung arretiert. Für die

vorliegende Arbeit wurde das G Sahara Bone Densitometer, Hologic Inc., Waltham, MA, USA verwendet. Die Knochenleit-geschwindigkeit wird in m/s angegeben, die BUA in dB/MHz entlang der Quertransmission durch den Kalkaneus. Sie ist stark abhängig von der trabekulären Struktur des zu untersuchenden Kalkaneus. Bei einer Verringerung der Knochendichte benötigt der Schall aufgrund stärkerer Streuung eine längere Transitzeit und die Schallgeschwindigkeit verlängert sich. Nach der Messung wird neben SOS und BUA auch die Standardabweichung im Vergleich zu einer gesunden, erwachsenen Referenzgruppe als T-Score ermittelt.

Da dieser, wie bereits weiter oben erwähnt, im Kindes- und Jugendalter nicht aussagekräftig ist, wird der Z-Score berechnet. Er gibt das individuelle Patientenergebnis als Abweichung vom altersentsprechenden Mittelwert, dividiert durch die Standardabweichung dieses Mittelwertes, wieder. Dabei liegen von einem Jenaer Referenzkollektiv ermittelte alters- und geschlechtsspezifische Vergleichswerte vor (Mentzel et al. 2007).



Abbildung 10: Sahara Bone Densitometer

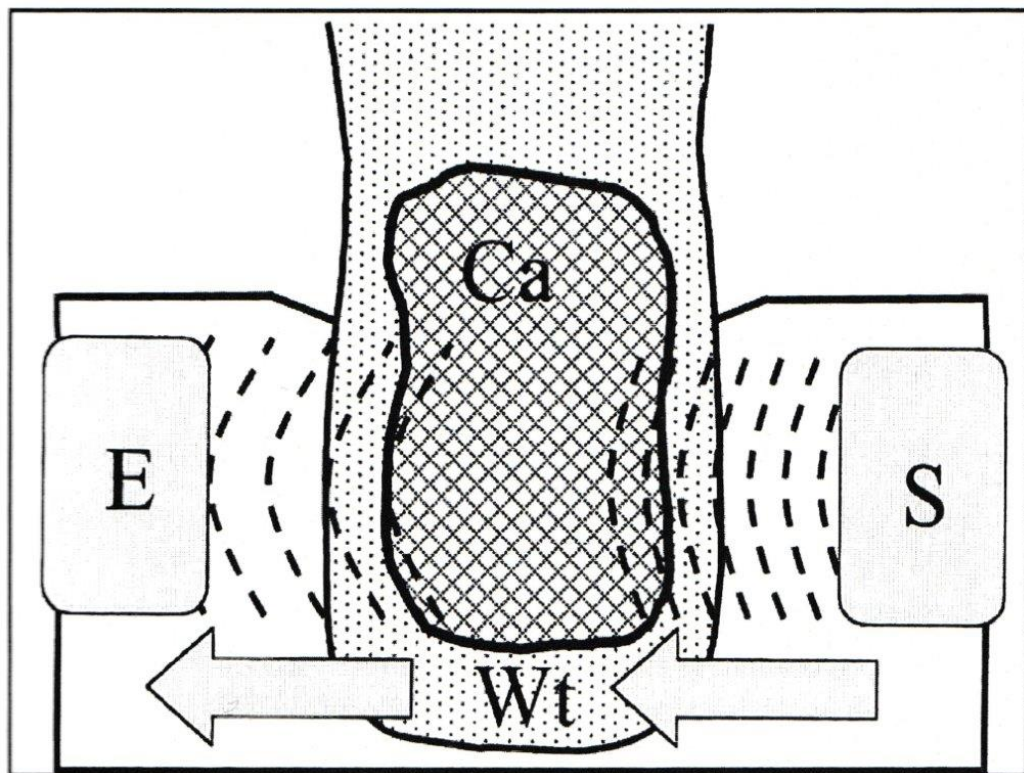


Abbildung 11: Quertransmission des Kalkaneus mittels Sahara Bone Densitometer
(E: Empfänger, S: Sender, Ca: Kalkaneus, Wt: Weichteile) (nach Mohr et al. 2004)

3.2.5 Tibia–Radius–Ultraschallverfahren

Das Tibia-Radius-Ultraschallverfahren ist ebenfalls eine Methode zur quantitativen Bestimmung von Knochendichteparametern. Die Untersuchungen wurden mit dem Sunlight Omnisense 7000–Gerät (Sunlight Ultrasound Technologies, Israel) durchgeführt. Als Messort am Radius wird standardmäßig die Mitte zwischen den Fingerspitzen und dem Olecranon als unteres Drittel des Radius festgelegt, bei der Tibia

ist dies die Mitte zwischen Fußsohle und Patella. Die Messung findet an der nicht-dominanten Extremität statt, eine Messung an der dominanten Seite erfolgt nur bei Frakturen oder Deformation der Gegenseite.

Im Unterschied zum Kalkaneus-Ultraschallverfahren wird hier die Längstransmission unter der Knochenoberfläche ermittelt. Dabei muss der Untersucher den Knochen des Probanden mit dem Schallkopf bei möglichst konstantem Druck und gleichbleibender Geschwindigkeit um 180 ° umfahren. Auch hier bedeutet eine geringere kortikale Dicke eine verminderte Schallleitungsgeschwindigkeit. Das Gerät errechnet mit dem jeweils altersspezifischen Wert einer Referenzdatenbank (Manufacturer`s Reference Data 2000) Sunlight Omnisense 7000) den Z-Score beziehungsweise eine Perzentile der SOS. An kleinen Unterarmknochen sowie bei sehr dünnen Patienten gestaltet sich die Radiusmessung erfahrungsgemäß schwierig; unproblematischer ist sie aufgrund der höheren Knochenstärke an der Tibia und daher dort schon im Neugeborenenalter möglich. Für exakte Messergebnisse sind pro Extremität drei bis fünf Messzyklen nötig, welche bis zu drei Minuten dauern können. Ein interner Speicher ermöglicht überdies eine unkomplizierte Verlaufskontrolle.

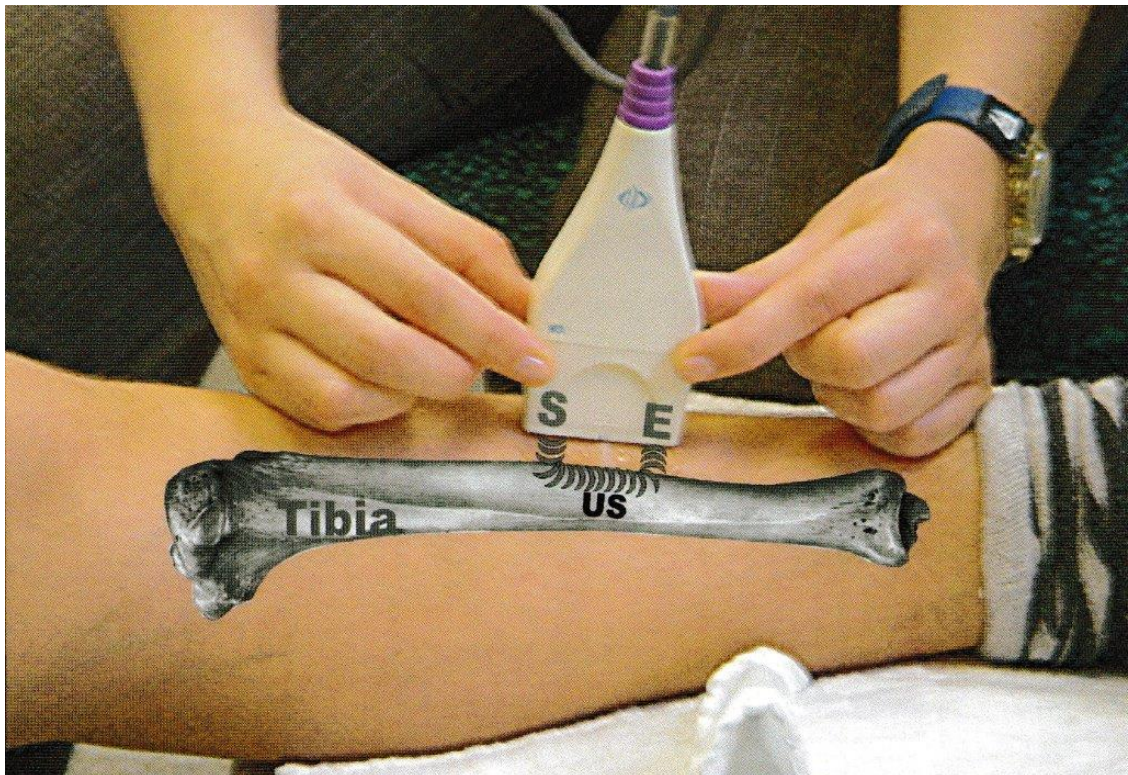


Abbildung 12: Messung der Schallgeschwindigkeit an der Tibia mit dem Omnisense-Sonometer (S:Sender, E:Empfänger, US:Ultraschallwellen) (nach Abbildungen von Lequin 2001, Putz u. Pabst 2000)

3.3 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen, Grafiken und Tabellen erfolgten mittels Microsoft Excel 2007 sowie SPSS, Version 19. Die Vergleiche der Mittelwerte erfolgten mit der One Way ANOVA gefolgt vom Bonferroni post hoc Vergleichstest. Aufgrund der inhomogenen Varianz der Daten wurden innerhalb der ANOVA zusätzliche Vergleichstests nach Welch und Brown-Forsythe notwendig. Die vier Knochendichtemessmethoden wurden mittels einer Pearson-Korrelation und der

Spearman–Rho–Korrelation miteinander verglichen. Einflüsse wie Alter, Gewicht, Größe, BMI und zeitlicher Abstand zur Transplantation wurden mit den Knochendichteparametern als auch diese mit den Z-Scores korreliert. Diese Korrelationen wurden ab einem Niveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Die Serumkonzentrationen von Creatinin, Calcium, Phosphat, Osteocalcin und Vitamin D wurden nach Standardmethoden bestimmt. Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde nach der modifizierten Schwartz–Formel erhoben. Die Bestimmung der Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Urin erfolgte ebenfalls nach Standardmethoden.

Alle 41 Patienten wurden mit den vier Knochendichtemessverfahren untersucht. Die Ultraschallmethoden (Kalkaneus- sowie Tibia- und Radiusultraschall) wurden mit der peripheren quantitativen Computertomographie und der digitalen Radiogrammetrie in Beziehung gesetzt.

Aus den erhobenen Werten wurden die Sensitivität, die Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert bestimmt, wobei die pQCT als Goldstandard eingesetzt wurde.

4 Ergebnisse

Im gesamten Patientengut ($n = 41$) konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Abstand zur Transplantation und dem Gewicht, der Körpergröße oder dem BMI gesehen werden. Jedoch fiel eine signifikant negative Korrelation dieser Parameter nach Transplantation bei den Knaben der ausgewählten Patientengruppe auf, welche hinsichtlich ihrer Knochendichteparameter und Laborparameter über 6 Jahre verglichen werden konnten, was folgende Tabelle darstellt.

Tabelle 3: Verlauf der patientenspezifischen Charakteristika Gewicht, Körpergröße, BMI, mit kalendarischem Alter, wobei jeder Patient einmalig erfasst wurde

	Abstand NTx (a)	Alter zur Messung in a (SD)	Gewicht in kg (SD)	Größe in cm (SD)	BMI in kg/m ² (SD)
Knaben (N=26)	1	14,41 ($\pm 2,1$)	61,13 ($\pm 13,59$)	163,24 ($\pm 11,23$)	22,16 ($\pm 2,30$)
	3	15,51 ($\pm 3,31$)	65,14 ($\pm 18,07$)	164,37 ($\pm 15,99$)	23,82 ($\pm 2,91$)
	5	14,61 ($\pm 3,41$)	53,60 ($\pm 15,19$)	157,68 ($\pm 16,74$)	20,39 ($\pm 2,80$)
	6	14,08 ($\pm 2,33$)	51,72 ($\pm 9,67$)	162,20 ($\pm 12,44$)	19,65 ($\pm 0,67$)
	r	-0,32	-0,80	-0,52	-0,73
	p	0,01	0,01	0,00	0,00
Mädchen (N=15)	1	15,13 ($\pm 1,87$)	47,04 ($\pm 9,32$)	155,69 ($\pm 8,87$)	19,03 ($\pm 1,92$)
	3	13,95 ($\pm 3,63$)	40,82 ($\pm 6,40$)	144,56 ($\pm 13,40$)	19,52 ($\pm 1,18$)
	5	15,11 ($\pm 3,13$)	42,76 ($\pm 3,51$)	146,53 ($\pm 9,30$)	19,29 ($\pm 2,53$)
	6	16,85 ($\pm 2,81$)	51,79 ($\pm 4,61$)	153,36 ($\pm 8,23$)	21,17 ($\pm 0,64$)
	r	0,59	0,31	-0,24	0,74
	p	0,00	0,01	0,00	0,00

4.1 Vergleich der Knochendichtemessverfahren

Bei 26 Patienten fanden die sonographischen Messungen an Tibia und Radius in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Goldstandard der pQCT sowie mit der DXR und dem Kalkaneus–Ultraschallverfahren statt und waren somit direkt untereinander vergleichbar (vgl. Tabelle 4). Das mittlere Knochenalter (Median) betrug in dieser Kohorte 14,1 Jahre (Range 5,25-19,75 Jahre).

Tabelle 4: klinische Befunde der Patienten nach Nierentransplantation

Anzahl (n)	26
Geschlecht (m/w)	16/10
Knochenalter	Mean 14,14 Jahre (range 2,5 - 20 Jahre)
Art der Dialyse	12 Hämodialyse, 13 Peritonealdialyse, 1 Lebendspende
Zeit zwischen Dialysebeginn und Transplantation	Mean 16 Monate (2 - 48 Monate)
kumulative Steroiddosis	Mean 7549 mg (3320 - 15852 mg)
Anzahl der Abstoßungen	0 RE bei 26 Patienten
Alter zur Transplantation	Mean 13 Jahre (range 5,25 - 19,75 Jahre)

Der zeitliche Abstand von Dialysebeginn bis zur Transplantation hatte in der Patientengruppe, bei der alle Messmethoden durchgeführt wurden (n = 26), keinen signifikanten Einfluss auf Gewicht, Größe und BMI der Patienten.

Das Körpergewicht hatte einen signifikanten Einfluss auf den Z-Score in der Tibiasonographie ($r=-0,56$, $p=0,03$), jedoch nicht auf den Radius-Z-Score.

Körpergröße (Mittelwert 152 ± 23 cm) und der zeitliche Abstand zwischen Nierentransplantation und QUS-Messung wiesen einen negativen signifikanten Zusammenhang mit den Z-Scores der Kalkaneus–BUA auf ($r=-0,59$, $p=0,04$). In den folgenden Abschnitten werden die gerätespezifischen Knochendichteparameter im Einzelnen beschrieben.

4.1.1 Vergleich durch Korrelation

Anhand der Pearsonschen Korrelation waren Zusammenhänge zwischen dem Abstand zur Nierentransplantation und den erhobenen Z-Scores aller Messmethoden festzustellen.

Es wurden die 4 Knochendichtemessverfahren untereinander verglichen. Um einen möglichst linearen Zusammenhang darstellen zu können, wurden die Z–Scores absolut betrachtet und paarweise verglichen. Dabei zeigte sich, dass das Tibia–Radius–Ultraschallverfahren im paarweisen Vergleich positiv mit dem Kalkaneus–Ultraschallverfahren korreliert. Dies konnte in den weiteren Analysen bestätigt werden. Weiterhin korrelierte der Kalkaneus–Ultraschall positiv mit dem Tibia–Radius–Ultraschall und der Digitalen Radiogrammetrie. Diese korrelierte ihrerseits nur mit dem Kalkaneus–Ultraschall. Kein Zusammenhang konnte in diesen Fällen mit der peripheren quantitativen Computertomographie gesehen werden. In den folgenden Abschnitten werden diese Zusammenhänge erläutert.

Tabelle 5: Paarweiser Vergleich der Verfahren untereinander

Messverfahren	Messverfahren	Signifikanz
Tibia-Radius-Ultraschall	2	0,00
	3	0,97
	4	0,07
Kalkaneus-Ultraschall	1	0,00
	3	0,05
	4	0,55
DXR	1	0,97
	2	0,05
	4	0,19
pQCT	1	0,07
	2	0,55
	3	0,19

Messverfahren (MV) 1: Tibia-Radius-Ultraschall, 2: Kalkaneusultraschall, 3: DXR, 4: pQCT

4.1.2 Tibia–Radius–Ultraschallverfahren

Die gemessene SOS im Bereich des Tibiaschaftes lag nach Transplantation zwischen 3174 und 4005 m/s (Mean 3688 m/s).

Der ermittelte Z–Score für die jeweilige Altersgruppe lag mit dem Mittelwert bei –1,24 (SD \pm 1,5) für die Tibia und bei –1,36 (SD \pm 1,6) für den distalen Radius. Bei 6 Patienten war der Z–Score um mehr als –2,5 SD stark erniedrigt, bei 8 Patienten lag er zwischen –1 und –2,5 SD und bei weiteren 8 Patienten befand er sich im Normbereich.

Im Bereich des distalen Radius lag die SOS im Bereich von 3272 bis 4260 m/s (Mean 3769 m/s), und auch hier wurde ein durchschnittlich niedrigerer Z-Score von -1,63 festgestellt.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Tibia- und Radiussonographie

	männlich				weiblich			
	Patient		Referenz		Patient		Referenz	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Tibia - SOS	3614,93	162,47	3615,24	617,95	3722,31	110,95	3810,15	91,01
Radius - SOS	3692,26	177,55	3841,67	43,51	3807,64	161,95	3894,90	98,97

Statistisch signifikant ($p < 0,05$) waren die Ergebnisse der Tibia-SOS nur bei dem weiblichen Patientenkollektiv erniedrigt (Range 3504 – 3942 m/s, Median 3722,3 m/s).

Eine statistisch signifikante negative Korrelation fand sich zwischen den Z-Scores der Tibia-SOS und der Kalkaneus-SOS, bezogen auf Gewicht ($r = -0,61$, $p = 0,03$) und Körpergröße ($r = -0,59$, $p = 0,04$). Für den Z-Score der Radius-SOS fand sich dieser Zusammenhang nicht, es konnte aber eine negative Korrelation zum Z-Score der Digitalen Radiogrammetrie BMD (Median -1,40 SD, Range -2,24 bis -0,71 SD) gesehen werden. Keine signifikanten Korrelationen konnten im vergleichbaren Patientenstamm zwischen den Z-Scores der Tibia- und Radius-Ultraschallverfahren und den Knochendichten der pQCT gesehen werden.

4.1.3 Kalkaneus-Ultraschallverfahren

Im Vergleich zur Referenzpopulation wies die Kalkaneus-BUA bei den Transplantationspatienten keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (Range 36,3 – 137,7 dB/MHz, Median: 67,84 dB/MHz). In Bezug auf das Alter zeigte jedoch der Z-Score einen signifikant geringeren Wert (Range -1,81 bis 1,91 SD, Median -0,079 SD), wobei dies ausschließlich bei den männlichen Patienten auftrat (Range -1,41 bis 1,91 SD, Median -0,013 SD). In Bezug auf Körpergröße, Geschlecht und BMI der Patienten wies die Kalkaneus-BUA keine negativ abweichenden Werte des Z-Scores auf. Diese Zusammenhänge sind in Tabelle 7 und 8 dargestellt.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kalkaneussonographie-Z-Scores

		Kalkaneus							
		BUA - Z - Score				SOS - Z - Score			
Geschlecht		Alter	Größe	Gewicht	BMI	Alter	Größe	Gewicht	BMI
m	N	16	16	16	15	16	16	16	15
	Mittelwert	-0,01	0,29	-0,01	0,01	-0,56	-0,49	-0,50	-0,50
	SD	0,87	0,94	0,90	1,07	0,43	0,45	0,47	0,36
	Minimum	-1,41	-1,28	-1,57	-1,34	-1,33	-1,09	-1,05	-0,97
	Maximum	1,91	2,40	2,00	2,95	0,20	0,60	0,60	0,21
w	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mittelwert	-0,21	0,77	0,25	-0,03	-0,53	-0,55	-0,34	-0,17
	SD	0,95	1,06	1,07	1,15	1,17	1,35	1,22	1,10
	Minimum	-1,81	-1,45	-1,98	-1,99	-2,56	-2,62	-2,29	-1,88
	Maximum	0,89	1,93	1,37	1,70	0,63	0,94	1,04	1,07
Gesamt	N	24	24	24	23	24	24	24	23
	Mittelwert	-0,08	0,44	0,08	0,00	-0,55	-0,51	-0,45	-0,38
	SD	0,88	0,99	0,94	1,07	0,72	0,82	0,77	0,70
	Minimum	-1,81	-1,45	-1,98	-1,99	-2,56	-2,62	-2,29	-1,88
	Maximum	1,91	2,40	2,00	2,95	0,63	0,94	1,04	1,07

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kalkaneussonographie

Kalkaneus		BUA		SOS	
		Patient	Referenz	Patient	Referenz
m	MW	66,23	64,96	1555,89	1564,25
	SD	14,59	5,34	30,68	6,46
w	MW	71,43	70,83	1569,74	1577,68
	SD	22,85	7,63	36,68	4,65

Die Kalkaneus-SOS zeigte zum gesunden Referenzkollektiv einen signifikant niedrigeren Wert bei den männlichen Patienten (Range 1504,2 – 1624,4 m/s, Median 1555,8 m/s); bei den weiblichen Patienten zeigte sich ein solcher Unterschied nicht (Range 1506,5 – 1660,9 m/s, Median 1569,73 m/s). Bezüglich der SOS Z-Scores zeigten sich zur Referenzpopulation erniedrigte Werte, welche jedoch nicht statistisch signifikant waren (Range -2,64 – 1,04SD, Median -0,8 SD).

BUA und SOS Z-Scores korrelierten im gesamten Patientenkollektiv signifikant sowohl untereinander als auch mit den Z-Scores des Porositätsindex der DXR. Es zeigte sich auch eine negative, aber nicht signifikante Korrelation zwischen den Z-Scores der Kalkaneus-SOS bezüglich Größe und Gewicht und den Z-Scores der Tibia-SOS (vgl. Tab 9).

Tabelle 9: Korrelation der Kalkaneus-Sonographie-Z-Scores des Gesamtkollektivs

		Sahara-Z-Scores							
		BUA				SOS			
		Alter	Größe	Gewicht	BMI	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Tibia - SOS	r	-0,49	-0,44	-0,46	-0,56	-0,55	-0,55	-0,52	-0,47
	p	0,13	0,16	0,14	0,06	0,07	0,07	0,09	0,12
	N	11,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Radius - SOS	r	-0,20	-0,01	-0,14	-0,23	0,07	-0,02	-0,04	0,04
	p	0,57	0,99	0,68	0,47	0,84	0,94	0,90	0,91
	N	11	12	12	12	12	12	12	12
DXR - MCI	r	0,02	-0,15	-0,06	-0,05	-0,08	-0,07	-0,20	-0,18
	p	0,96	0,65	0,87	0,89	0,80	0,82	0,54	0,59
	N	11	12	12	11	12	12	12	11
DXR - BMD	r	0,00	-0,40	-0,34	-0,19	-0,32	-0,23	-0,31	-0,28
	p	0,99	0,20	0,28	0,58	0,31	0,48	0,33	0,40
	N	11	12	12	11	12	12	12	11
DXR - PI	r	-0,98	-0,26	-0,67	-0,82	-0,52	-0,53	-0,51	-0,49
	p	0,00	0,62	0,14	0,05	0,29	0,28	0,31	0,32
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
pQCT - Gesamt	r	-0,06	-0,34	-0,26	-0,17	0,10	0,04	-0,09	-0,12
	p	0,81	0,15	0,29	0,49	0,69	0,86	0,71	0,64
	N	18	19	19	18	19	19	19	18
pQCT - Trabekulär	r	-0,10	-0,44	-0,29	-0,21	0,21	0,08	0,02	0,01
	p	0,69	0,06	0,23	0,40	0,38	0,75	0,94	0,97
	N	18	19	18	19	19	19	18	18

4.1.4 Digitale Radiogrammetrie

Der Metacarpalindex (Range 0,25 – 0,54, Median 0,375) bei den männlichen Patienten zeigte sich signifikant vermindert im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation (Range 0,33 – 0,47, Median 0,38). Auch im weiblichen Patientenstamm (Range 0,26 – 0,54, Median 0,37) konnte dieser Zusammenhang gesehen werden. Die gemessene Knochendichte war im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation statistisch signifikant vermindert (Patienten männlich: Range 0,36 – 0,6 g/cm², Median 0,49 g/cm², Patienten weiblich: Range 0,34 – 0,52 g/cm², Median 0,43 g/cm², Referenz männlich: Range 0,42 – 0,62 g/cm², Median 0,54 g/cm², Referenz weiblich: Range 0,39 – 0,55 g/cm², Median 0,50 g/cm²) (Mentzel et al. 2007).

Wie bereits der DXR-MCI und der DXR-BMD war auch der DXR-PI im männlichen und weiblichen Patientenstamm signifikant vermindert. Diese Zusammenhänge sind in der folgenden Tabelle 10 dargestellt. Bezüglich der BMD und des MCI ergab sich eine statistisch negative Signifikanz zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 10: Korrelation (Pearson) zwischen den Geschlechtern zur Testung des Zusammenhanges zwischen den DXR-Parametern MCI, BMD und PI ($p < 0,05$)

Geschlecht	m	w
MCI	0,38	0,37
MCI Normwert	0,41	0,44
MCI Z - Score	-0,73	-1,48
BMD	0,49	0,43
BMD Normwert	0,54	0,50
BMD Z - Score	-1,40	-1,46
PI	2,62	2,01
PI Normwert	5,32	4,06
PI Z - Score	-1,10	-1,14

Im Vergleich zu den anderen Knochendichtemessverfahren zeigte sich lediglich eine nicht lineare signifikant negative Korrelation zwischen dem Z-Score des DXR-PI und dem Z-Score der Kalkaneus-BUA, bezogen auf das Alter. Lineare negative Zusammenhänge konnten zwischen den Z-Scores der DXR-BMD und Radius-SOS, den Z-Scores der Kalkaneus-BUA bezüglich BMI und gegenseitig gesehen werden (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Korrelation der DRX-Z-Scores zu den anderen Verfahren (signifikant $p < 0,05$)

Korrelation der Messverfahren			DXR		
			PI	BMD	MCI
SOS	Tibia	r	0,95	0,64	-0,28
		p	0,21	0,18	0,59
	Radius	r	0,90	-0,76	0,14
		p	0,29	0,05	0,76
Kalkaneus - BUA	Alter	r	-0,97	0,00	0,02
		p	0,00	0,99	0,96
	Größe	r	-0,26	-0,40	-0,15
		p	0,62	0,20	0,65
	Gewicht	r	-0,67	-0,34	-0,06
		p	0,14	0,28	0,87
	BMI	r	-0,81	-0,19	-0,05
		p	0,05	0,58	0,89
Kalkaneus - SOS	Alter	r	-0,52	-0,32	-0,08
		p	0,29	0,31	0,80
	Größe	r	-0,53	-0,23	-0,07
		p	0,28	0,48	0,82
	Gewicht	r	-0,51	-0,31	-0,20
		p	0,31	0,33	0,54
	BMI	r	-0,49	-0,28	-0,18
		p	0,32	0,40	0,59
pQCT	Gesamt	r	-0,31	0,61	0,47
		p	0,55	0,08	0,20
	Trabekulär	r	-0,45	0,53	0,22
		p	0,45	0,14	0,58

4.1.5 pQCT-Verfahren

In diesem Knochendichtemessverfahren konnten sowohl im weiblichen als auch im männlichen Patientenkollektiv verminderte Z-Scores im Sinne einer Osteopenie ermittelt werden. Eine weibliche Patientin wies dabei Werte niedriger als -2,5 SD auf, was per definitionem einer Osteoporose entspricht.

Folgende Parameter in der pQCT wurden ermittelt (Median, Range (min-max)):

- Gesamt-pQCT Dichte: 310 (165-771) mg/cm³
- Gesamt-pQCT Fläche: 312,6 (61,6–535,7) mg/cm³
- Gesamt-pQCT Z-Score: 0,3 (-1,4–3,6) SD
- Trabekulär-pQCT Dichte: 196,4 (77,8–675,5) mg/cm³
- Trabekulär-pQCT Fläche: 139,0 (6,3–240,8) mg/cm³
- Trabekulär-pQCT Z-Score: 0,9 (0,7–3,0) SD

Auch im Vergleich zu den anderen Knochendichtemessverfahren konnten keine signifikanten Korrelationen gesehen werden.

4.1.6 Vergleich anhand der Z-Scores

Im Folgenden werden für die 26 Patienten, welche mindestens 3 der 4 Messungen in einem Abstand von bis zu 2 Monaten erhalten haben, die Z-Scores für jedes Gerät einzeln und im Geschlechtervergleich mittels einer deskriptiven Statistik (Mittelwerte, Maxima, Minima, Standardabweichungen) veranschaulicht (vgl. Tab 12).

Signifikante Mittelwertunterschiede konnten im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Die Mittel der einzelnen Z-Scores, nach Geschlechtern getrennt, liegen bei den 16 männlichen Patienten zwischen -1,51 SD (Tibia-SOS-Z-Score) und 0,97 SD (pQCT-Trabekulär-Z-Score). Der kleinste Mittelwert fand sich bei den weiblichen Patientinnen und betrug -1,72 SD (DXR-BMD-Z-Score), das größte Mittel betrug 0,97 SD (pQCT-Trabekulär-Z-Score) im männlichen Patientenkollektiv.

Tabelle 12: Z-Scores der Knochendichtemessverfahren bei Mädchen und Jungen

Z- Score	Mädchen				Jungen			
	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
DXR - MCI	-2,80	1,78	-1,43	0,90	-2,15	3,03	-0,56	1,02
DXR - BMD	-3,52	1,13	-1,72	1,35	-3,08	4,23	-0,95	1,34
DXR - PI	-1,97	2,43	-0,40	1,54	-1,57	-0,16	-1,01	0,44
Kalkaneus - BUA - Alter	-2,16	4,62	0,08	1,63	-2,59	2,21	-0,13	0,90
Kalkaneus - BUA - Höhe	-1,46	3,54	0,57	1,64	-2,76	2,19	0,10	1,05
Kalkaneus - BUA - Gewicht	-1,98	3,71	0,57	1,64	-2,74	2,01	-0,07	1,03
Kalkaneus - BUA - BMI	-1,99	3,31	0,37	1,60	-2,69	2,00	0,08	1,04
Kalkaneus - SOS - Alter	-2,56	3,45	-0,21	1,35	-1,88	2,95	-0,47	0,98
Kalkaneus - SOS - Höhe	-2,62	3,60	-0,09	1,47	-2,26	2,75	-0,62	1,04
Kalkaneus - SOS - Gewicht	-2,33	3,83	0,00	1,47	-2,26	2,65	-0,56	1,00
Kalkaneus - SOS - BMI	-2,41	3,68	0,01	1,36	-2,41	2,40	-0,45	0,97
Tibia - SOS	-2,70	0,50	-1,04	1,09	-5,80	1,40	-1,52	1,65
Radius - SOS	-3,70	1,00	-1,13	1,55	-5,50	2,50	-1,45	1,62
Gesamt - pqCT	-2,60	2,60	0,02	1,89	-2,70	3,90	0,36	2,53
Trabekulär - pqCT	-1,20	6,80	0,60	1,46	-2,20	3,10	0,98	2,84

4.1.7 Vergleich der Verfahren auf Erkennung des Osteoporosegrades

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob die sonographischen Methoden und die DXR in der Lage sind, im Vergleich zur peripheren quantitativen Computertomographie

die Osteoporoseschweregrade bei den 26 Patienten korrekt zu erkennen. Die Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade (normal Z-Score bis -1 SD; Osteopenie Z-Score -1 SD bis -2,5 SD; Osteoporose Z-Score <-2,5 SD) sind anhand ihrer Z-Scores in der folgenden Tabelle 13 dargestellt. Die Einteilung richtete sich nach den von der WHO empfohlenen Diagnosekategorien für Patienten unter 18 Jahren anhand des alters- und geschlechtsspezifischen Z-Scores.

Der überwiegende Teil der Patienten wies anhand der Z-Scores sowohl in den Ultraschallmethoden als auch in der DXR und pQCT eine im Normalbereich liegende Knochendichteabweichung bis -1,0 SD auf. Bei den männlichen Patienten waren im Tibia-Radius-Ultraschallverfahren 3 Patienten zu finden, welche mit -2,5 und weniger Standardabweichungen die Kriterien für eine Osteoporose erfüllten. Dies konnte weder in der pQCT noch mittels der DXR bestätigt werden. Bei einem Patienten wurde im Kalkaneus-Ultraschall-Verfahren im Höhen-Score eine Osteoporose gemessen. Bei einem Patienten fand sich in der pQCT eine Osteopenie, bei diesem fielen im Tibia- und Radiusultraschall Z-Scores einer Osteoporose auf. Bei einem Patienten zeigte sich eine Osteopenie in der Gesamt-pQCT und in der DXR.

Im weiblichen Patientenkollektiv fielen 2 Patientinnen im Radius-Ultraschall mit einem deutlich erniedrigten Z-Score von -2,7 beziehungsweise -3,7 und somit von weniger als -2,5 SD auf; diese beiden waren ebenfalls in der DXR mit einer Osteopenie auffällig. Eine dieser Patientinnen zeigte auch eine Osteoporose im DXR-BMD.

In der pQCT war nur eine Patientin hinsichtlich einer Osteoporose auffällig, dies konnte in der DXR-BMD bestätigt werden. Sie zeigte auch osteopenische Z-Scores im Kalkaneus-Ultraschall, gleichsam in der BUA und dem SOS. Fielen im weiblichen Patientenkollektiv osteopenische Z-Scores in der DXR auf, konnten diese überwiegend im Tibia-Radius-Ultraschall bestätigt werden (vgl. Tabellen 14,15).

Tabelle 13:

beiden

Z- Score	Mädchen				Jungen			
	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
DXR - MCI	-2,80	1,78	-1,43	0,90	-2,15	3,03	-0,56	1,02
DXR - BMD	-3,52	1,13	-1,72	1,35	-3,08	4,23	-0,95	1,34
DXR - PI	-1,97	2,43	-0,40	1,54	-1,57	-0,16	-1,01	0,44
Kalkaneus - BUA - Alter	-2,16	4,62	0,08	1,63	-2,59	2,21	-0,13	0,90
Kalkaneus - BUA - Höhe	-1,46	3,54	0,57	1,64	-2,76	2,19	0,10	1,05
Kalkaneus - BUA - Gewicht	-1,98	3,71	0,57	1,64	-2,74	2,01	-0,07	1,03
Kalkaneus - BUA - BMI	-1,99	3,31	0,37	1,60	-2,69	2,00	0,08	1,04
Kalkaneus - SOS - Alter	-2,56	3,45	-0,21	1,35	-1,88	2,95	-0,47	0,98
Kalkaneus - SOS - Höhe	-2,62	3,60	-0,09	1,47	-2,26	2,75	-0,62	1,04
Kalkaneus - SOS - Gewicht	-2,33	3,83	0,00	1,47	-2,26	2,65	-0,56	1,00
Kalkaneus - SOS - BMI	-2,41	3,68	0,01	1,36	-2,41	2,40	-0,45	0,97
Tibia - SOS	-2,70	0,50	-1,04	1,09	-5,80	1,40	-1,52	1,65
Radius - SOS	-3,70	1,00	-1,13	1,55	-5,50	2,50	-1,45	1,62
Gesamt - pqCT	-2,60	2,60	0,02	1,89	-2,70	3,90	0,36	2,53
Trabekulär - pqCT	-1,20	6,80	0,60	1,46	-2,20	3,10	0,98	2,84

Erhebung

Osteoporoseschweregrades

Geschlechtern

des

bei

Tabelle 14: Osteoporoseschweregrade bei den einzelnen Jungen

Z- Score	normal	Osteopenie	Osteoporose	n	1	2	3	4	5	6	7	8
DXR - MCI	9	1	0	10	0,21		3,03	-0,29	3,03		-0,29	0,13
DXR - BMD	6	4	0	10	-1,86		4,23	-0,89	4,23		-0,89	-0,01
DXR - PI	2	5	0	7	-1,05		-0,17		-0,17			-1,57
Kalkaneus - BUA - Alter	13	2	0	15	-0,58	0,43	0,48	0,28	0,48	0,79	0,28	-0,39
Kalkaneus - BUA - Höhe	14	2	0	16	0,01	0,45	0,95	0,62	0,95	1,57	0,62	-0,45
Kalkaneus - BUA - Gewicht	14	2	0	16	-0,50	0,26	0,95	0,59	0,95	1,23	0,59	-0,63
Kalkaneus - BUA - BMI	14	1	0	15	-0,39	-0,05	1,02	1,08	1,02	1,36	1,08	-0,35
Kalkaneus - SOS - Alter	12	4	0	16	-0,61	-0,49	1,24	-1,19	1,24	-0,50	-1,19	-0,69
Kalkaneus - SOS - Höhe	10	5	1	16	-0,53	-0,71	1,32	-1,20	1,32	-0,25	-1,20	-1,31
Kalkaneus - SOS - Gewicht	10	6	0	16	-0,70	-0,60	1,38	-1,16	1,38	-0,20	-1,16	-1,29
Kalkaneus - SOS - BMI	11	4	0	15	-0,61	-0,38	1,42	-1,42	1,42	-0,25	-1,42	-1,41
Tibia - SOS	6	4	3	13	-1,48	-3,70	-0,67		-0,67	-3,63		0,10
Radius - SOS	5	7	3	15	0,67	-3,10	-1,83	0,60	-1,83	-2,30	0,60	-0,20
Gesamt - pqCT	14	1	0	15	2,06	-0,28	1,29	-0,82	1,29	-0,47	-0,82	-0,24
Trabekulär - pqCT	14	1	0	15	2,20	-1,55	2,56	-0,50	2,56	0,13	-0,50	0,76
Z- Score	normal	Osteopenie	Osteoporose	n	9	10	11	12	13	14	15	16
DXR - MCI	9	1	0	10			0,13	-1,93			-0,07	-0,91
DXR - BMD	6	4	0	10			-1,24	-2,47			0,24	-1,65
DXR - PI	2	5	0	7			-1,24				-1,24	-1,33
Kalkaneus - BUA - Alter	13	2	0	15	-1,77	-0,69	-0,28	0,01		-1,30	0,38	0,14
Kalkaneus - BUA - Höhe	14	2	0	16	-1,71	-0,56	-0,17	0,31	-0,49	-1,31	0,63	0,50
Kalkaneus - BUA - Gewicht	14	2	0	16	-1,81	-0,39	-0,22	0,25	-0,88	-1,35	0,30	0,09
Kalkaneus - BUA - BMI	14	1	0	15		-0,56	-0,06	0,54	-0,35	-1,44	0,51	0,16
Kalkaneus - SOS - Alter	12	4	0	16	-1,77	-0,22	-0,51	-0,09	0,00	-2,04	-0,60	-0,31
Kalkaneus - SOS - Höhe	10	5	1	16	-2,26	-0,37	-0,57	-0,14	-1,56	-2,61	-0,78	-0,15
Kalkaneus - SOS - Gewicht	10	6	0	16	-2,02	-0,42	-0,49	-0,17	-1,26	-2,22	-0,60	-0,21
Kalkaneus - SOS - BMI	11	4	0	15		-0,42	-0,44	-0,43	-0,50	-2,12	-0,54	-0,16
Tibia - SOS	6	4	3	13	-1,80	-1,23	-2,65	-0,23	-1,80		0,20	-0,55
Radius - SOS	5	7	3	15	-1,80	-2,20	-3,17	-1,07	-2,77		-1,67	0,57
Gesamt - pqCT	14	1	0	15		1,95	2,01	-1,05	4,68	-0,70	-0,50	-0,43
Trabekulär - pqCT	14	1	0	15		3,90	2,60	-0,93	4,43	0,20	1,28	0,25

Z- Score	Mädchen					Patient									
	normal	Osteopenie	Osteoporose	n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
DXR - MCI	2	6		8		-1,76	-1,42	-0,25	-1,39	-1,54		-1,42	-2,35	1,78	
DXR - BMD	4	2	3	9	-0,24	-2,99	<u>-2,30</u>	-0,07	-0,84	-0,06		-2,90	-2,61	<u>-1,30</u>	
DXR - PI	3	4		7	2,33	-0,80		<u>-1,35</u>	-1,83	-0,32			<u>-1,97</u>	<u>-1,23</u>	
Kalkaneus - BUA - Alter	9	1	0	10	0,00	-0,79	0,26	-0,19	0,31	-0,74	4,01	-1,79	0,01	0,30	
Kalkaneus - BUA - Höhe	9	1	0	10	-0,34	0,76	0,96	0,51	1,61	-0,64	3,46	-1,01	0,83	0,93	
Kalkaneus - BUA - Gewicht	9	1	0	10	-0,04	0,20	0,96	0,89	1,46	-0,85	3,57	-1,05	0,38	0,61	
Kalkaneus - BUA - BMI	9	1	0	10	0,17	-0,46	0,77	0,60	1,43	-1,10	3,87	-0,91	0,20	0,55	
Kalkaneus - SOS - Alter	8	2	0	10	0,00	-0,55	0,36	-0,32	0,27	-1,52	2,88	-2,15	-0,16	0,27	
Kalkaneus - SOS - Höhe	8	2	0	10	-0,40	-0,63	0,81	-0,11	0,86	-1,56	2,74	-1,99	-0,45	0,47	
Kalkaneus - SOS - Gewicht	8	2	0	10	-0,33	-0,33	0,70	-0,06	1,03	-1,46	2,92	-1,94	-0,41	0,41	
Kalkaneus - SOS - BMI	8	2	0	10	-0,43	-0,12	0,71	-0,11	1,02	-1,23	2,99	-2,11	-0,29	0,55	
Tibia - SOS	4	2	1	7	-2,70		-1,20	0,10	-1,90	-0,85			0,20	-0,20	
Radius - SOS	3	3	2	8	-0,15	0,20	-1,43	0,70	-2,70	-1,25			-3,70	<u>-1,20</u>	
Gesamt - pqCT	6	3	1	10	-1,20	-1,28	0,42	-0,05	1,10	-1,25	1,00	-2,55	0,87	0,83	
Trabekular - pqCT	10	0	0	10	-0,57	-0,48	0,57	0,70	2,77	-0,10	1,30	-0,65	1,44	0,51	

Tabelle 15: Osteoporoseschwergrade bei den einzelnen Mädchen

4.1.8 Vergleich von Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerten der Alternativmethoden mit der peripheren quantitativen Computertomographie

Die digitale Radiogrammetrie, das Tibia–Radius–Ultraschallverfahren und das Kalkaneus-Ultraschallverfahren wurden mit der peripheren quantitativen Computertomographie in Beziehung gesetzt. Gesamt-pQCT Z–Scores galten hierbei als Referenzwerte. Ein Z–Score von –2,5 SD (Osteoporose) wurde als Cut–Off–Wert festgelegt.

Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert in %

Messverfahren	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
DXR	100	92	33	100
Kalkaneus - BUA	0	96	0	96
Tibia - SOS	0	79	0	100
Radius - SOS	0	78	0	100

In der untersuchten Patientengruppe gab es 7 Frakturen bzw. Umstellungsosteotomien der Hüftgelenke, bei einem Patienten wurde der Verdacht einer steroidinduzierten Hüftkopfnekrose bereits vor Transplantation geäußert. Die DXR hatte die höchste Sensitivität und den höchsten positiven prädiktiven Vorhersagewert mit 100 beziehungsweise 33 Prozent und erkannte damit gut die tatsächlich auffälligen Patienten hinsichtlich einer Osteoporose. Die pQCT zeigte im Vergleich keine Hinweise auf eine Osteopenie oder Osteoporose bei den Patienten mit stattgehabten Frakturen oder Hüftkopfnekrosen. Bei beiden Hüftgelenksleiden wurde der Verdacht auf eine steroidinduzierte Genese der Erkrankung geäußert.

4.1.9 Vergleich des Lebens- und Knochenalters von Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation

In diesem Abschnitt erfolgt eine Gegenüberstellung des Lebens- und Knochenalters des gesamten Patientenkollektivs. Es sollte der Einfluss einer Glukokortikoidtherapie auf den Knochenstoffwechsel, konkret auf das jeweilige Knochenalter, untersucht werden.

Da für 35 der 41 Patienten eine Röntgenaufnahme der linken Hand vorlag, konnte hier eine Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle erfolgen. Das mittlere Lebensalter dieser Gruppe betrug 13,1 Jahre, das mittlere Knochenalter jedoch nur 12,0 Jahre. 8 Patienten (22,9 %) wiesen ein normales Knochenalter auf, eine Knochenretardierung von 1 - 4 Jahren konnte bei 22 Patienten (62,9 %) beobachtet werden. Eine Akzeleration des Knochenalters wurde bei 5 Patienten (14,3 %) gesehen. Die folgende Tabelle gibt hierzu einen Überblick.

Tabelle 17: Übersicht über die Abweichungen im Knochenalter

Knochenalterabweichung in Jahren	normal	Retardierung	Akzeleration
1		4	2
1,5		0	0
2		5	2
2,5		6	0
3		4	1
4		3	0
Gesamt	8	22	5

Ein signifikant vermindertes Knochenalter konnte bei den männlichen (Lebensalter MW 12,7 SD \pm 4,8 Jahre, Knochenalter MW 11,6 SD \pm 5,2 Jahre; $p < 0,05$) und bei den weiblichen Patienten (Lebensalter MW 14,5 SD \pm 6,8 Jahre, Knochenalter MW 13,5 SD \pm 6,9 Jahre; $p < 0,05$) gesehen werden.

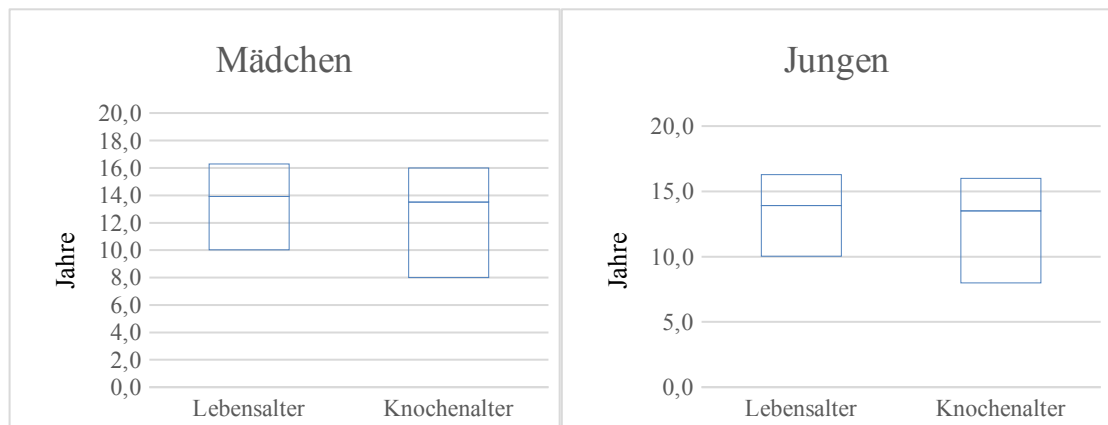


Abbildung 13: Vergleich von Lebens- und Knochenalter bei Mädchen und Jungen

4.2 Erkrankungsspezifische Einflüsse

4.2.1 Einfluss der Erkrankungsdauer

Der Untersuchungszeitraum nach Nierentransplantation wurde in 4 Beobachtungsgruppen eingeteilt. Sie entsprachen einer Beobachtungsdauer von 1, 3, 5 bzw. 6 Jahren. Es erfolgte überdies eine Unterteilung anhand des Geschlechts. Bei Überprüfung des Einflusses des Faktors Zeit konnte für das weibliche Patientenkollektiv eine signifikante Verschlechterung der Z-Scores in der pQCT gesehen werden ($p < 0,05$), was durch die anderen Messmethoden bestätigt werden konnte. Die Z-Scores der DXR-BMD und -PI verhalten sich gegenläufig und zeigen eine positive Tendenz. Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht.

Tabelle 18: Z-Scores im Verlauf bei den weiblichen Patienten

	Zeit nach Transplantation in Jahren							
	1		3		5		6	
Z - Score	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Tibia - SOS	-1,20	1,30	-0,75	0,75			-0,20	0,70
Radius - SOS	0,30	0,10	-2,80	0,00			-1,20	0,70
Kalkaneus - BUA	2,05	2,66	0,47	2,69	0,51	0,75	-0,18	0,84
Kalkaneus - SOS	1,07	1,91	-0,21	2,18	0,05	0,65	-0,73	0,67
DXR - MCI	-1,37	1,04	-1,64	0,29			-1,90	0,58
DXR - BMD	-1,30	1,06	-1,01	1,79			-0,81	2,61
DXR - PI	-1,83	0,00	-0,54	0,00			-1,52	0,45
pQCT - Gesamt	0,73	0,69	-0,70	1,28	-0,50	1,13	-0,56	0,63
pQCT - Trabekulär	1,43	0,65	0,15	0,47	-0,10	0,29	0,45	0,87

Tabelle 19: Korrelationen der Z-Scores der Knochendichtemessverfahren bei den Mädchen im Verlauf

Abstand zur NTX in Jahren	1	3	5	6	r	p
Tibia - SOS	-1,20	-0,75		-0,20	1,00	0,02
Radius - SOS	0,30	-2,80		-1,20	-0,38	0,02
Kalkaneus - BUA	2,05	0,47	0,51	-0,18	-0,91	0
Kalkaneus - SOS	1,07	-0,21	0,05	-0,73	-0,87	0,01
DXR - MCI	-1,37	-1,64		-1,90	-0,99	0,01
DXR - BMD	-1,30	-1,01		-0,81	0,97	0,01
DXR - PI	-1,83	-0,54		-1,52	0,12	0,01
pQCT - Gesamt	0,73	-0,70	-0,50	-0,56	-0,76	0,01
pQCT - Trabekulär	1,43	0,15	-0,10	0,45	-0,71	0,03

Tabelle 20: Z-Scores im Verlauf bei den männlichen Patienten

Z - Score	Erkrankungsdauer									
	1		3		5		6			
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		
Tibia - SOS	-1,45	0,05	-3,73	1,23	-0,60	0,70	-1,18	1,34		
Radius - SOS	-1,43	0,76	-1,07	2,53	-1,60	0,90	-1,64	0,83		
Kalkaneus - BUA	0,01	0,83	-0,12	1,04	-0,37	1,40	0,44	1,36		
Kalkaneus - SOS	-0,61	0,50	-0,75	0,55	-0,92	1,17	0,41	1,36		
DXR - MCI	-0,72	0,74	-0,27	0,01	-0,23	0,00	3,03	0,00		
DXR - BMD	-1,19	0,64	-0,46	0,06	-0,96	0,00	4,23	0,00		
DXR - PI	-1,22	0,20					-0,16	0,00		
pQCT - Gesamt	0,41	1,10	-0,84	0,79	0,04	0,17	0,01	0,91		
pQCT - Trabekulär	1,09	0,84	0,18	0,77	-0,20	1,60	0,10	0,17		

Tabelle 21: Korrelation der Z-Scores bei den Jungen im Verlauf

Abstand zur NTX in Jahren	1	3	5	6	r	p
Tibia - SOS	-1,45	-3,73	-0,60	-1,18	0,37	0,00
Radius - SOS	-1,43	-1,07	-1,60	-1,64	-0,55	0,00
Kalkaneus - BUA	0,01	-0,12	-0,37	0,44	0,27	0,01
Kalkaneus - SOS	-0,61	-0,75	-0,92	0,41	0,51	0,01
DXR - MCI	-0,72	-0,27	-0,23	3,03	0,76	0,06
DXR - BMD	-1,19	-0,46	-0,96	4,23	0,70	0,09
DXR - PI	-1,22	n.d.	n.d.	-0,16	1,00	0,06
pQCT - Gesamt	0,41	-0,84	0,04	0,01	-0,12	0,01
pQCT - Trabekulär	1,09	0,18	-0,20	0,10	-0,85	0,02

Im Vergleich zum weiblichen Patientenkollektiv ließ sich auch bei den Jungen eine statistisch signifikante positive Korrelation der einzelnen Messverfahren zur pQCT nach Nierentransplantation darstellen. Dabei ist zwischen den Geschlechtern eine statistisch signifikante Diskrepanz festzustellen: während sich die Z-Scores des Kalkaneusultraschalls im männlichen Patientenkollektiv positiv im zeitlichen Verlauf entwickeln und ansteigen, fällt im weiblichen Patientenkollektiv eine Negativentwicklung im vergleichbaren Zeitraum auf.

4.2.2 Kortikosteroidmedikation

Im Folgenden werden die verschiedenen Knochendichtemessverfahren im Zusammenhang mit der Kortikosteroidmedikation betrachtet.

Es wurden die kumulativen Steroiddosen (Median 6,4 mg, SD 2,5 g) der vergleichbaren Patientengruppe, welche mindestens 3 der 4 Messverfahren in einem Zeitraum von 2 Monaten erhalten hatte, erfasst. Nach Geschlechtern getrennt, erhielten die männlichen Patienten durchschnittlich etwas weniger Kortikosteroide (Median 6,1 g, SD 2,5 g) als die weiblichen Patienten (Median 6,9 g, SD 3,8 g).

Es zeigte sich eine positive lineare Korrelation der Kortikosteroidmedikation mit der Ultraschallmessung am Kalkaneus, jedoch nur bei den Z-Scores der BUA in Bezug auf Alter, Gewicht und BMI. In Bezug auf die Körpergröße war die Korrelation zur Steroidgabe mit $p = 0,05$ sehr knapp, aber nicht statistisch signifikant (Vgl Tab 21).

Tabelle 22: Korrelation der Z-Scores mit der kumulativen Steroiddosis

	Z - Score	N	kumulative Steroiddosis	p
XR	MCI	13	-2,77	0,35
	BMD	13	0,24	0,42
	PI	6	-0,78	0,07
Kalkaneus	BUA - Alter	24	0,63	0,01
	BUA - Größe	25	0,39	0,05
	BUA - Gewicht	25	0,44	0,02
	BUA - BMI	23	0,56	0,00
	SOS - Alter	25	0,20	0,32
	SOS - Größe Höhe	25	0,34	0,09
	SOS - Gewicht	25	0,31	0,13
	SOS - BMI	23	0,17	0,44
	Tibia - SOS	14	-0,16	0,58
	Radius - SOS	13	-0,68	0,82
QCT	Gesamt	19	-0,13	0,59
	Trabekulär	19	-0,13	0,59

4.3 Knochenstoffwechselfparameter

Zeitgleich zu den Knochendichtemessungen wurde eine Reihe von Laborparametern bestimmt. In den folgenden Abschnitten werden mögliche Zusammenhänge mit den Knochendichtemessverfahren sowie mit den Verläufen nach Transplantation untersucht.

4.3.1 Vergleich mit den Knochendichtemessverfahren

Es zeigte sich eine positive, statistisch signifikante Korrelation des Osteocalcins mit dem Kalkaneus-Ultraschallverfahren (Z-Score-BUA) in Bezug auf die Körpergröße. Statistisch signifikant korrelierte das Parathormon im Serum negativ mit den Z-Scores der Ultraschallverfahren am Radius; ebenfalls zeigte sich eine negative Korrelation zum Z-Score der DXR-PI, jedoch ohne statistische Signifikanz. Keines der Knochendichtemessverfahren zeigte einen Zusammenhang zum 25OH-Vitamin D-Spiegel. Auffällig waren die Korrelationen der Ratio Pyridinolin/Creatinin und Desoxypyridinolin/Creatinin zu den Z-Scores der Kalkaneus-BUA: Hier war eine

signifikante negative Korrelation hinsichtlich BUA und SOS zu finden. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht.

Tabelle 23: Korrelation der Z-Scores mit den Knochenstoffwechselfparametern

		Laborparameter	Osteocalcin	PTH	25 - OHD	PYD/KREA	DPD/KREA
pQCT	Tibia	SOS	-0,54	-0,46	0,36	0,25	0,29
	Radius	SOS	0,01	-0,79	-0,41	-0,26	-0,40
	DXR	Alter	-0,63	0,40	-0,06	-0,68	-0,55
		Größe	-0,74	0,16	-0,19	-0,78	-0,66
		Gewicht	-0,69	0,28	-0,17	-0,69	-0,57
		BMI	-0,56	0,40	-0,07	-0,78	-0,71
	DXR	Alter	0,06	0,03	-0,08	-0,70	-0,70
		Größe	-0,10	-0,04	-0,14	-0,73	-0,77
		Gewicht	-0,24	-0,02	-0,21	-0,71	-0,72
		BMI	-0,26	-0,07	-0,28	-0,72	-0,72
	DXR	MCI	k.W.	-0,09	-0,23	-0,51	-0,50
		BMD	k.W.	0,17	-0,43	0,55	0,50
		PI	k.W.	-0,84	0,16	1,00	1,00
	QCT	Gesamt	0,07	-0,11	0,02	-0,07	0,02
		Trabekulär	0,05	0,09	0,15	-0,45	-0,26

Da diese Korrelationen über das gesamte Patientengut erhoben wurden, schloss sich eine Korrelation bei den Patienten an, welche im Longitudinalverlauf betrachtet wurden. Dabei wurden die Knochenstoffwechselfparameter nur zum angenommenen Goldstandard der pQCT korreliert. Es zeigte sich eine statistisch negative signifikante Korrelation des Parathormons und des Pyridinolin-Desoxypyridinolin-Indexes mit den Z-Scores der pQCT.

Tabelle 24 Korrelation der Knochenstoffwechselfparameter mit den Z-Scores der pQCT (angegeben ist r)

pQCT	PYD/Kre	PYD/DPD	DPD/Kre	Osteocalcin	PTH
gesamt	-0,91	-0,85	-0,89	-0,38	-0,68
trabekulär	-0,98	-0,87	-0,95	-0,14	-0,89

4.3.2 Verläufe post Transplantationem

Die oben genannten Parameter wurden 1, 3, 5 und 6 Jahre nach Transplantation untersucht. Im Vergleich zu Normwerten Gesunder waren initial die GFR, PTH, 25OH-Vitamin D3 und das Serum Phosphat signifikant vermindert (Thomas, 2006). Zwischen den Geschlechtern zeigten sich Unterschiede im Verlauf der Pyridinolin/Creatinin-Ratio: Im weiblichen Patientenkollektiv sah man einen initial starken Anstieg, im männlichen Kollektiv sanken die Mittelwerte deutlich ab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Mittelwerten und den Geschlechtern jedoch nicht. Ein deutlicher Unterschied wurde beim Serumcreatinin auffällig: im weiblichen Patientenkollektiv sank das Serumcreatinin tendenziell über die Jahre, jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,12$). Im männlichen Patientenkollektiv wurde ein deutlicher Anstieg des Creatinins gesehen, welcher signifikant positiv mit der Zeit nach Nierentransplantation korrelierte ($p = 0,01$). Hinsichtlich der GFR sind beide Patientenkohorten im Verhalten gleich und sinken bis zum dritten Jahr nach Transplantation ab, um bis zum 6. Jahr nach der Transplantation wieder zu steigen. Die Crosslinks bezogen auf das Creatinin steigen in der weiblichen Kohorte signifikant an, in der männlichen Patientengruppe sank das Pyridinolin bezogen auf das Creatinin statistisch signifikant, und zeigt damit einen verminderten Abbau an.

Tabelle 25: Übersicht über Mittelwerte und Standardabweichungen der Knochenstoffwechselfparameter

Laborparameter	Einheit	Mittelwert	SD
Osteocalcin	ng/ml	121,73	118,36
PTH	ng/l	132,27	209,62
25-OHD	nmol/l	61,01	35,53
PYD/Kre	µg/g	521,28	387,95
DPD/Kre	µg/g	124,81	96,55
Serum P	mmol/l	1,47	0,42
Serum Ca	mmol/l	2,46	0,19
S-Krea	µmol/l	256,66	432,69

Tabelle 26: Korrelation der patientenspezifischen Laborparameter im Verlauf nach Transplantation

Mädchen						
Abstand NTx in Jahren	Einheit	1	3	5	6	p
Alter zur Messung	a	15,13 ($\pm 1,87$)	13,95($\pm 3,63$)	15,11 ($\pm 3,12$)	16,85 ($\pm 2,81$)	
Gewicht	kg	47,04 ($\pm 9,31$)	40,82 ($\pm 6,40$)	42,76 ($\pm 3,51$)	51,79 ($\pm 4,60$)	
Größe	cm	155,69 ($\pm 8,87$)	144,56 ($\pm 13,40$)	146,53 ($\pm 9,30$)	153,36 ($\pm 8,23$)	
BMI	kg/m ²	19,03 ($\pm 1,92$)	19,52 ($\pm 1,19$)	19,29 ($\pm 2,53$)	21,17 ($\pm 0,64$)	
GFR	ml/min 1,73	69,66 ($\pm 14,00$)	63,97 ($\pm 19,11$)	60,67 ($\pm 3,27$)	74,00 ($\pm 14,52$)	0,00
Osteocalcin	ng/ml	26,45 ($\pm 22,21$)	35,81 ($\pm 22,21$)	64,37 ($\pm 0,74$)	270,83 ($\pm 113,98$)	0,21
PTH	ng/l	47,28 ($\pm 15,57$)	55,79 ($\pm 31,61$)	67,77 ($\pm 22,06$)	55,88 ($\pm 26,15$)	0,10
25-OHD	nmol/l	44,85 ($\pm 23,51$)	71,71 ($\pm 36,95$)	56,68 ($\pm 25,85$)	61,878 ($\pm 430,83$)	0,17
PYD/Kre	$\mu\text{g/gCrea}$	183,20 ($\pm 8,6$)	672,60 ($\pm 460,09$)	665,00 ($\pm 296,00$)	460,26 ($\pm 3,12$)	0,14
DPD/Kre	$\mu\text{g/gCrea}$	47,00 ($\pm 0,00$)	159,00 ($\pm 105,98$)	150,10 ($\pm 0,14$)	100,87 ($\pm 3,12$)	0,08
Serum P	mmol/l	1,26 ($\pm 0,21$)	1,23 ($\pm 0,37$)	1,14 ($\pm 0,15$)	1,34 ($\pm 3,12$)	0,00
Serum Ca	mmol/l	2,50 ($\pm 0,11$)	2,54 ($\pm 0,14$)	2,42 ($\pm 0,08$)	2,49 ($\pm 3,12$)	0,00
S-Krea	$\mu\text{mol/l}$	113,18 ($\pm 24,86$)	127,18 ($\pm 56,40$)	118,95 ($\pm 8,67$)	102,38 ($\pm 3,12$)	0,12

Tabelle 27: Korrelation der patientenspezifischen Laborparameter im Verlauf nach Transplantation

Jungen						
Abstand NTX in Jahren	Einheit	1	3	5	6	p
Alter zur Messung	a	14,41 (SD $\pm 2,10$)	15,51 (SD 3,31)	14,61 (SD $\pm 3,4$)	14,08 (SD $\pm 2,32$)	
Gewicht	kg	61,13 (SD $\pm 13,59$)	65,14 (SD 18,07)	53,60 (SD $\pm 15,19$)	51,72 (SD $\pm 9,66$)	
Größe	cm	163,24 (SD $\pm 11,23$)	164,37 (SD 115,98)	157,68 (SD $\pm 16,73$)	162,20 (SD $\pm 12,44$)	
BMI	kg/m ²	22,16 (SD $\pm 2,89$)	23,82 (SD 2,91)	20,39 (SD $\pm 2,80$)	19,65 (SD $\pm 0,66$)	
GFR	ml/min 1,73m ²	79,64 (SD $\pm 15,44$)	71,86 (SD 14,87)	64,03 (SD $\pm 16,14$)	80,56 (SD $\pm 63,01$)	0,17
Osteocalcin	ng/ml	100 (SD ± 0)	128,03 (SD 110,22)	35,14 (SD $\pm 6,24$)	188,19 (SD $\pm 85,01$)	0,02
PTH	ng/l	52,93 (SD $\pm 24,25$)	56,67 (SD 34,14)	75,72 (SD $\pm 47,14$)	84,06 (SD $\pm 32,04$)	0,76
25-OHD	nmol/l	46,24 (SD $\pm 25,22$)	54,28 (SD 24,57)	56,74 (SD $\pm 26,76$)	65,23 (SD $\pm 23,22$)	0,20
PYD/Kre	$\mu\text{g/gCrea}$	867,60 (SD $\pm 180,77$)	566,27 (SD 497,76)	230,35 (SD $\pm 35,65$)	539,09 (SD $\pm 311,61$)	0,10
DPD/Kre	$\mu\text{g/gCrea}$	191,16 (SD $\pm 7,54$)	107,52 (SD 93,68)	47,40 (SD $\pm 0,4$)	126,00 (SD $\pm 49,33$)	0,09
Serum P	mmol/l	1,46 (SD $\pm 0,10$)	1,35 (SD 0,22)	1,41 (SD $\pm 0,17$)	1,52 (SD $\pm 0,21$)	0,00
Serum Ca	mmol/l	2,58 (SD $\pm 0,12$)	2,55 (SD 0,15)	2,46 (SD $\pm 0,11$)	2,47 (SD $\pm 0,11$)	0,00
S-Krea	$\mu\text{mol/l}$	109,21 (SD $\pm 24,01$)	128,50 (SD 30,34)	131,55 (SD $\pm 35,67$)	140,02 (SD $\pm 58,56$)	0,01

5 Diskussion

5.1 Ergebnisse

Zu den Begleiterscheinungen chronischer Nierenerkrankungen zählt die sekundäre Osteoporose, die mit einer verminderten Knochendichte einhergeht (Leonard, 2009, Wesseling-Perry et al. 2012). Bereits vor einer Nierentransplantation können Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz eine unzureichende skelettale Mineralisation aufweisen, welche sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung verschlechtert (Bakkaloglu et al., 2010). Daher erscheint es sinnvoll, die Knochendichte bei diesen Kindern regelmäßig zu überprüfen, um mittels einer geeigneten Behandlung der sekundären Osteoporose vorzubeugen.

Ein invasives Verfahren zur Beurteilung der Knochenmatrixstruktur und der Knochendichte ist die Knochenbiopsie. Daneben stehen nicht-invasive Methoden zur Abschätzung der Knochendichte zur Verfügung. Eine Standardmethode in der quantitativen Analyse stellt die Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) dar, die als zweidimensionales Messverfahren eine Aussage zur Masse pro Fläche (g/cm^2) treffen kann. Die Quantitative Computertomografie (QCT) hingegen misst als dreiminensionales Verfahren die Dichte (g/cm^3).

In dieser Arbeit wurden fünf nicht-invasive alternative Messverfahren zur Knochenanalyse [Quantitativer Ultraschall an Radius, Tibia, Kalkaneus, Digitale Radiogrammetrie, periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)] anhand eines pädiatrischen Patientenkollektivs von 41 Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation (NTX) miteinander verglichen. Nach Studien von Aceto et al. 2013, Gkogka et al. 2014 und Christoforidis et al. 2013 sind die sonographischen Knochendichtemessungen an Tibia und Radius vergleichbar mit dem Goldstandard der DXA, auch die pQCT ist für diese Untersuchungen nach Terpstra et al. 2012 vergleichbar mit der DXA.

Die pQCT wurde in dieser Studie als Goldstandard eingesetzt, da zu ihrem Einsatz bereits Studien bei chronisch niereninsuffizienten Kindern und Jugendlichen existieren (Bacchetta et al. 2011, Terpstra et al. 2012, Leonard 2009, Kiepe et al. 2010, Sgambat &

Moudgil 2014), sie eine Angabe zur echten Dichtemessung macht, zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen differenziert wird und sie eine gute Korrelation mit der DXA der Hüfte aufweist (Leonard 2009). Die sonographischen Methoden des Tibia-, Radius- und Kalkaneus-Ultraschalls sowie die Digitale Radiogrammetrie wurden mit der pQCT verglichen.

Da nierentransplantierte Kinder durch Veränderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt und in der Vitamin D-Versorgung zur renalen Osteodystrophie prädisponiert sind [CITATION Bac01 \l 1031], wurden laborchemische Knochenumbauparameter (Osteocalcin, Parathormon, Vitamin D, Serumphosphat, Serumcalcium und Serumcreatinin, Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Urin) zur Abschätzung der Mineralisations-voraussetzungen erfasst.

Nach Helenius et al. 2006 sowie Sanchez et al. 1998 kann auch bei Kindern nach Nierentransplantation eine verminderte Knochendichte beobachtet werden. Die Ursachen dafür werden in der Vitamin D-Mangelversorgung, anhaltendem Hyperparathyreoidismus, Hypophosphatämie und in der immunsuppressiven Therapie mit Glucocorticoiden und/oder Calcineurin-inhibitoren gesehen.

5.1.1 Patientenkollektiv

Von einer klinisch manifesten Osteoporose wird beim Auftreten von pathologischen Frakturen gesprochen. Helenius et al. 2006 beschreiben eine 140fach erhöhte Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen bei Kindern nach Nierentransplantation im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation.

Bei der hier untersuchten Patientengruppe sind 5 Frakturen (12,2%) und 2 Hüftkopfnekrosen(4,9%) beobachtet worden. Es erfolgte bei einer Patientin mit Genu valgum und nachgewiesener Osteopenie eine Umstellungsosteotomie. Bei einem Patienten wurde bereits vor der Transplantation der Verdacht einer steroidinduzierten Hüftkopfnekrose geäußert.

Im Patientenkollektiv überwogen die männlichen Patienten, in der North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTC) (Fine et al. 2010) konnte diese Häufung im männlichen Geschlecht nicht gesehen werden.

5.1.2 Vergleich des Lebens- und Knochenalters bei Kindern nach Nierentransplantation

Um eine mögliche Wachstumsretardierung festzustellen, wurde bei 35 Patienten eine Röntgenaufnahme der linken Hand angefertigt und nach Greulich und Pyle (Greulich u. Pyle 1959) ausgewertet.

Dabei ergab sich für 8 Kinder (22,8 %) ein normales Knochenalter. Bei 5 Kindern (14,3%) konnte eine Akzeleration um durchschnittlich 1,8 Jahre festgestellt werden, 22 Kinder (62,9%) wiesen ein retardiertes Skelettalter auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Knaben und Mädchen. Verglichen mit anderen Studien (Salas et al. 2013; Salevic et al. 2014) konnte eine signifikante Wachstumsretardierung verifiziert werden. Das mittlere Lebensalter bei Transplantation lag im untersuchten Patientenkollektiv bei 13 Jahren (range 5,25 – 19,75 Jahre). Nach Smith et al. 2007 sind Skelettalter und Dialysedauer bis zum Zeitpunkt der Transplantation als patientenspezifische Parameter entscheidend für das Längenwachstum der nierentransplantierten Kinder. Bei einer Dialysedauer von 6–12 Monaten gibt es laut zitierter Studie keine Einschränkungen im Längenwachstum. Ebenfalls haben präpubertäre Kinder ein deutlich besseres Längenwachstum nach Nierentransplantation. Da in der vorliegenden Studie mehr Jungen als Mädchen untersucht wurden und diese einen späteren Pubertätsbeginn im Vergleich zu Mädchen haben (Marshall u. Tanner 1969, 1970) kann dies eine Erklärung für den hohen Anteil an Patienten mit einem retardierten Skelettalter sein, ebenso der verzögerte Eintritt in die Pubertät, wie sie auch bei Salas et al. 2013 beschrieben wird.

5.1.3 Korrelation zwischen Geschlecht und Knochendichte

Beim weiblichen Patientenkollektiv wurde mittels Quantitativem Ultraschall an der Tibia eine statistisch signifikante Erniedrigung der SOS im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation erhoben. Die Referenzwerte dafür wurden einer Studie von Zadik et al. 2003 entnommen. Diese Beobachtung wird in einer aktuellen Studie von Gkogka et al. 2014 bestätigt.

In Studien von Malich et al. 2003 (DXR), Neu et al. 2001 (pQCT) sowie Wuensche et al. 2000 (Kalkaneus–Ultraschall) wird eine Korrelation der quantitativen Knochenparameter mit dem Alter bei Kindern festgestellt. Foldes et al. 1996 und Wünsche et al. 2000 bestätigen dies in ihren Arbeiten. Dieser Sachverhalt wurde auch auf diese Patientengruppe angewandt und untersucht.

Die männlichen Patienten wiesen eine statistisch signifikant niedrigere Kalkaneus–BUA im Vergleich zum weiblichen Patientenkollektiv auf. Dieser Sachverhalt wird auch in einer Studie von Roe et al. 2005 für die DXA beschrieben. Nicht geklärt werden kann, warum im weiblichen Patientenkollektiv diese Erniedrigung nicht gesehen werden konnte. Eine mögliche Ursache kann der zeitigere Pubertätseintritt und damit eine Erhöhung der Knochenmineraldichte bei Mädchen sein. Die Messwerte wurden überdies dem kalendarischen Alter angepasst und nicht auf das retardierte Skelettalter bezogen. Verminderte Knochenparameter könnten aber für das retardierte Skelettalter durchaus normal sein. Damit erklärte sich möglicherweise auch, dass trotz der eher schlechten Knochendichten keine pathologischen Frakturen in der untersuchten Kohorte auftraten.

Die patientenspezifischen Charakteristika wie Körpergröße, Gewicht sowie BMI korrelierten nicht mit den Z–Scores der Goldstandards pQCT und DXR, zeigten also keine Abweichungen von der altersspezifischen Norm.

Es konnte eine negative Korrelation zwischen den Z–Scores der Kalkaneus–BUA und Alter, Größe, Gewicht sowie BMI gesehen werden. Bei den SOS–Z–Scores wurde dieser Zusammenhang nicht bestätigt. Nach Wuensche et al. 2000 hängt die BUA nicht allein wie die SOS von der Steifigkeit ab, sondern auch von der Knochengröße, so dass die negative Korrelation in diesem Fall mit dem verminderten Knochenwachstum bei Kindern nach Nierentransplantation erklärt werden kann.

5.1.4 Einfluss der Erkrankungsdauer vor dem Zeitpunkt der Nierentransplantation

Dass die Erkrankungsdauer vor Transplantation und die Dauer der Dialyse für die Knochendichte entscheidend sind, beschrieben bereits Salas et al. 2013, da Costa et al.

2004 sowie Leonard 2009. Daher sollten die erhobenen Ergebnisse vor diesem Hintergrund betrachtet werden.

Wie bei Bakkaloglu et al. 2010 beschrieben, besteht ein korrelativer Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem Zeitintervall zwischen Transplantation und Knochenanalyse, so dass dieser Einfluss in dieser Studie überprüft werden sollte. Die Daten wurden retrospektiv erhoben, anhand der Aktenlage konnte kein genauer Erkrankungsbeginn der Niereninsuffizienz angegeben werden, so dass nur die Erkrankungsdauer ab dem Zeitpunkt der Nierentransplantation betrachtet wurde. Es wurden die Zeiträume von einem Jahr über drei, fünf und mehr als sechs Jahre nach Transplantation betrachtet. Die Zeiträume ergaben sich aus den erhobenen Daten, da zu diesen Zeitpunkten die meisten Messungen bei den Patienten stattfanden. Es konnte auch eine Einteilung nach Geschlecht erfolgen.

Es zeigte sich in dieser Betrachtung kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Z-Scores der jeweiligen Messverfahren untereinander. Lediglich die Z-Scores des Kalkaneus-Ultraschalls (BUA) wiesen eine statistisch negative Korrelation mit der Erkrankungsdauer bei beiden Geschlechtern auf. Diese Beobachtung wird in einer Studie von Tribl et al. 1998 bei Erwachsenen bestätigt.

In Anlehnung an die Studie von Gkogka et al. 2014, welche unter Verwendung des Omnisense, Sunlight, eine signifikante Verbesserung der SOS der Tibia 2 Jahre nach NTX feststellte, konnte auch in dieser Untersuchung ein deutlich positiver linearer Zusammenhang der Z-Scores der Tibia-SOS im weiblichen Patientenkollektiv zum Zeitintervall gesehen werden. Ebenfalls zeigten dies deutlich die Z-Scores der DXR-BMD. Ein negativer linearer Zusammenhang konnte für die Z-Scores der Kalkaneus-BUA, Kalkaneus-SOS, DXR-MCI nachgewiesen werden. Hinsichtlich des Kalkaneus-Ultraschalls, welcher überwiegend den trabekulären Anteil des Knochens misst, ist eine verminderte Dichte mit einem im Vergleich zum männlichen Patientenkollektiv erniedrigten Parathormonspiegel erklärbar. Diesen Zusammenhang zwischen trabekulärer und kortikaler Knochendichte beschreiben Gkogka et al. 2014. Da der Kalkaneus mehrheitlich aus trabekulärem Knochen aufgebaut ist, die kortikale Knochensubstanz aber ausschlaggebend für die gemessene Knochendichte im Kalkaneus-Ultraschall ist, kann so der Vorsprung der Tibiasonographie erklärt werden.

Im Gegensatz dazu ließ sich bei den männlichen Patienten nur eine schwache positive statistisch signifikante Korrelation bei dem Tibia–SOS–Score darstellen. In den anderen Messverfahren zeigte sich eine große Streubreite der erhobenen Daten. Hinsichtlich der Z–Scores der Tibia–SOS werden die Daten in einer Studie von Christoforidis et al. 2013 bestätigt. Dabei verglichen sie die Tibia–Radius–Sonographie mit der DXA, stellten divergente Ergebnisse fest und konnten die Körperhöhe als einen wichtigen Limitationsfaktor der DXA ausmachen. Dieser Zusammenhang wurde in einer Studie von Saland et al. 2001 beschrieben. Weitere Studien bei erwachsenen nierentransplantierten Patienten und eine weitere Studie bei Kindern, die mittels phalangealem Ultraschall untersucht wurden, bestätigen diese Ergebnisse in Zusammenhang mit einem ansteigenden Parathormonspiegel, korrespondierend zur hier vorgelegten Untersuchung.

El–Husseini et al. 2004 beschrieben eine Abnahme der Knochendichte nach erfolgreicher Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen in der ersten Zeit nach Transplantation, untersucht mittels DXA. Diese Beobachtung konnte in diesem Patientenkollektiv für die pQTC bis zu drei Jahre nach Nierentransplantation gesehen werden. Es ist davon auszugehen, dass dieser Effekt regelhaft stattfindet und auf eine Abnahme des Gesamtmineralgehaltes des Körpers zurückzuführen ist (Feber et al. 2001). Ebenfalls verhalten sich die Z–Scores von DXR–MCI, Kalkaneus–BUA und –SOS sowie Radius–SOS bei den weiblichen Patientinnen. Bei den männlichen Patienten kann diese Beobachtung bei den Z–Scores der Tibia–SOS sowie Kalkaneus–BUA und –SOS gemacht werden. Detter et al. 2013 zeigen in ihrer Studie an gesunden Probanden, dass die Knochenmineraldichte in der Tibia bei Mädchen, bezogen auf das Alter, größer ist als bei Jungen, so dass diese Beobachtung, genauso wie der frühere Pubertätsbeginn, eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten in der Tibia–SOS sein kann. Die Knaben in dieser Untersuchung haben im Vergleich zur weiblichen Kohorte einen höheren Parathormonspiegel, welcher den Aufbau trabekulären Knochens begünstigt. Dies ist eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Verläufe der Z–Scores des Kalkaneus–Ultraschalls.

Die trabekuläre pQCT im distalen Radius nimmt im Verlauf von 6 Jahren signifikant ab, im weiblichen Kollektiv auch die Gesamt-pQCT. Ähnlich statistisch signifikante Verläufe konnten Terpstra et al. 2012 schon ein Jahr nach Nierentransplantation

feststellen. Auch Negri et al. 2004 stellen bei nierentransplantierten erwachsenen Patienten eine signifikante Verminderung der kortikalen Dicke in der pQCT fest, welche in diesem pQCT-Verfahren nicht einzeln gemessen wurde, aber doch in die Gesamt-pQCT einfließt.

Die osteopenischen Werte der DXR-BMD ein Jahr nach Transplantation in der vorliegenden Studie bestätigen eine Arbeit von Feber et al. 1994, welche den größten Abfall der DXR-BMD in den ersten sechs Monaten nach Transplantation feststellt. Mentzel et al. 2005 beschreiben eine erniedrigte DXR-BMD durchschnittlich zwei Jahre nach Nierentransplantation. Für das weibliche Patientenkollektiv kann das in der aktuellen Untersuchung mit weiterhin osteopenischen Werten nach drei Jahren bestätigt werden, im männlichen Patientenkollektiv jedoch nicht. Die Werte nach zwei Jahren wurden aber in diesem Teil der Studie nicht untersucht.

5.1.5 Korrelation zur Kortikosteroidgabe

Tepstra et al. 2012 beschreiben bei Kindern nach Nierentransplantation eine statistisch signifikant sinkende trabekuläre Knochendichte mit steigender Glukokortikoidbelastung. Auch van Staa et al. 2000, Ugur et al. 2001, Ward 2005 und Fine et al. 2010 bestätigen dies in ihren Arbeiten. Daher sollte auch dieser Zusammenhang hier untersucht werden.

41 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen, bei 37 Patienten konnte ein follow-up mit Erfassung der kumulativen Steroiddosis erfolgen. Die durchschnittliche Dauer der Steroidbehandlung betrug 32 Monate und folgte einem immunsuppressiven Protokoll mit Hochdosisbeginn, einer Erhaltungsphase sowie einer Reduktionsphase. Die Z-Scores des Kalkaneusultraschall-BUA wiesen eine statistisch signifikante positive Korrelation in Bezug auf Alter, Gewicht und BMI auf. Die Anteile des knöchernen Skeletts, welche sich durch einen hohen Anteil an trabekulärem Knochen auszeichnen, wie zum Beispiel der Kalkaneus, werden durch den posttransplantationellen Hyperparathyreodismus in ihrem anabolen Metabolismus gestärkt. Ebenso haben Glukokortikoide einen positiven Effekt auf das Wachstum trabekulären Knochens (Tsampalieros. et al.). So ist der Kalkaneus-Ultraschall hinsichtlich seiner Aussagekraft beschränkt und spiegelt nicht den tatsächlichen Effekt

des Knochenstoffwechsels nach Nierentransplantation wieder (Christoforidis et al. 2013). Die Z-Scores des Kalkaneus-SOS bestätigten diesen Effekt nicht statistisch signifikant, während die pQCT und die Z-Scores des Tibia- und Radiusultraschalls und DXR eine negative Korrelation aufwiesen, welche jedoch nicht statistisch signifikant waren. Nach Terpstra et al. 2012 werden diese Beobachtungen hinsichtlich der pQCT bestätigt. Roe et al. 2005 beschreiben einen fehlenden Effekt der kumulativen Steroiddosis auf die Knochenmineraldichte.

5.1.6 Korrelation zu Knochenstoffwechselfparametern

In diesem Teil der Studie wurde im Verlauf über 6 Jahre der Zusammenhang zwischen osteodensitometrischen Daten mit den Knochenstoffwechselparametern nach der Nierentransplantation untersucht. Dabei wurden zuerst die Verläufe der Knochenstoffwechselfparameter betrachtet. Geschlechter-spezifische Unterschiede fanden sich in den Verläufen des Serumcreatinins und des Serumphosphates. Das Serumcreatinin sank nicht signifikant in der weiblichen Kohorte, wohingegen bei den Knaben ein signifikanter Anstieg zu sehen war. Tsampalieros et al. 2014 zeigen in ihrer Vergleichstudie auf, dass es keinen Zusammenhang zwischen den Z-Scores der DXA und Calcium sowie Phosphat gibt, ebenso hat die GFR ebenfalls keinen Einfluss auf die DXA-Werte. Diese Studie bestätigt die aktuell erhobenen heterogenen Ergebnisse, welche ebenfalls nicht signifikant waren.

Ähnliche geschlechterspezifische Verläufe wiesen die GFR und das Osteocalcin auf, wobei in der weiblichen Kohorte deutlich niedrigere Werte nach einem Jahr gesehen wurden. El-Husseini et al. 2004 zeigten ebenfalls einen Anstieg des Osteocalcins als Zeichen eines Knochenaufbaus. Hinsichtlich des Creatininverlaufes sind die Ergebnisse heterogen: bei erwachsenen Nierentransplantierten beschreibt de Sevaux et al. 2002 einen Serumcreatininabfall.

Die Parathormonwerte stiegen in beiden Kohorten bis 5 Jahre nach Transplantation an, in der weiblichen Kohorte fielen sie jedoch nach sechs Jahren wieder ab. In einer Studie von Roe et al. 2005 an erwachsenen männlichen Patienten wird ebenfalls ein Anstieg der Parathormonwerte beschrieben, welche jedoch erst nach über 10 Jahren wieder abfallen. Es zeigten sich vergleichbare Verläufe hinsichtlich beider Geschlechter in

Bezug auf GFR, Serum-Calcium und –Phosphat sowie Creatinin im hier angenommenen Goldstandard der peripheren Quantitativen Computertomographie. Ein vergleichbares Verhalten konnte in den Z-Scores der Tibiasonographie in der weiblichen Kohorte gesehen werden, wohingegen in der männlichen Kohorte dies in der Radiussonographie zu beobachten war. Scherrer et al. 2014 stellten deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Radiussonographie fest. Als eine mögliche Ursache wird die veränderte Stoffwechsellage bei versetztem Pubertätsbeginn diskutiert, welche auch in den Studien von Baroncelli et al. 2006 und Halaba et al. 2004 festgestellt wird. Auch Christoforidis et al. 2013 stellen ein unterschiedliches Verhalten zwischen Tibia- und Radiusultraschall zugunsten der Tibia-SOS fest. In dieser Studie wurde jedoch nicht zwischen den Geschlechtern unterschieden.

Sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen konnte ein vergleichbares Verhalten der Parathormonwerte mit den trabekulären pQCT beobachtet werden, welche bis 5 Jahre nach Nierentransplantation einen stetigen Abfall zeigten, um nach sechs Jahren wieder anzusteigen. Dieses korrelierte jedoch nicht signifikant miteinander.

Die Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin, bezogen auf das Creatinin, zeigten in den Verläufen keine Korrelation zu den osteodensitometrischen Verfahren der pQCT, DXR und Tibia-Radius-Sonographie. Es kumulieren die Crosslinks bei einer Niereninsuffizienz, was vor dem Hintergrund der erniedrigten GFR, auch nach Transplantation, betrachtet werden muss. Zu den Z-Scores des Kalkaneus-Ultraschalls konnte eine statistisch signifikante negative Korrelation gefunden werden.

Statistisch signifikant waren die Vergleiche des Parathormons und des Pyridinolin/Desoxypyridinolin-Indexes mit dem angenommenen Goldstandard der pQCT im Longitudinalverlauf. Mit steigenden pQCT-Z-Scores konnte ein Sinken der jeweiligen Spiegel beobachtet werden. Vor dem Hintergrund der sich verbessernden Nierenfunktion mit steigender Calciumrückresorption sowie abnehmendem Hyperparathyreodismus spiegelt sich dieser Effekt auch in der pQCT wieder.

5.2 Limitationen der Studie

5.2.1 Anzahl der Probanden

Diese Untersuchung basiert auf den Daten von insgesamt 41 Patienten, wovon 26 Patienten als Verlaufsstudie betrachtet werden konnten. Darunter waren 16 Jungen und 10 Mädchen. Dies ist eine relativ kleine Anzahl an Patienten. Auch ist diese Gruppe sehr heterogen hinsichtlich der Ursachen, welche zur Niereninsuffizienz und folglich zur Transplantation führten. Ebenso heterogen ist die Altersverteilung der Patientengruppe.

5.2.2 Technische Grenzen der Messmethoden

Es kamen fünf Knochenanalyseverfahren zur Anwendung, welche alle bei Kindern nach Nierentransplantation hinreichend untersucht sind. Die periphere Quantitative Computertomographie ist unkompliziert am distalen Drittel des Radius durchzuführen. Bei liegendem Cimino-Shunt jedoch muss die Gegenseite benutzt werden, so dass eine Vergleichbarkeit der Knochendichtewerte an die Händigkeit des Patienten gebunden ist. Wird die Knochendichte an der bevorzugten Extremität gemessen, können die Werte besser sein, da eine höhere Belastung über vermehrten Muskelzug zu einer höheren Knochendichte am bevorzugten Arm führt (Frost, 1987).

Messgerätetechnische Hindernisse, wie beispielsweise eine nicht ausreichende Schuhgröße bei dem Kalkaneus-Ultraschallverfahren, sowie die Patienten-compliance verhinderten eine noch größere Anzahl zu vergleichender Probanden in dieser Untersuchungsmethode, wobei verglichen mit den anderen Messverfahren diese Methode am häufigsten durchgeführt wurde.

Das am aufwändigsten durchzuführende Messverfahren ist die Tibia- und die Radiussonographie. Da es mehrerer Messungen bedarf, bedeutet es einen zeitlichen Mehraufwand, der auch im stationären Kontrollaufenthalt der Patienten nicht immer leicht durchzuführen war. Bei jungen Patienten scheitern die Messungen meist an der Unruhe der Patienten. Zudem ist diese Form des quantitativen Ultraschalls im Vergleich zur Sahara-Messung deutlich schwieriger in ihrer Durchführung und somit auch von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Bei der DXR besteht das Problem, dass Messungen nicht analysiert werden können, wenn eine Aufnahme mit zu wenig Kontrast zwischen Knochen und Weichteilen gemacht wurde. Dann kann das System die Knochengrenzen nicht erkennen. Dieses Problem ist ebenfalls bei jüngeren Patienten zu beobachten, war in dieser Arbeit jedoch nicht von Belang.

5.2.3 Dokumentation

Lediglich die DXR-Messungen wurden nach 5 Jahren in der weiblichen Kohorte nicht durchgeführt, zudem wurde in diesem Zeitraum auch kein Tibia-und Radiusultraschall durchgeführt. In der männlichen Kohorte konnte der DXR-PI nach 5 Jahren nicht ermittelt werden, welches nach Aktenlage einen Dokumentationsfehler darstellt.

5.2.4 Weitere Grenzen

Nicht alle radiologischen Messverfahren konnten während der jährlichen stationären Kontrollen stattfinden. Zusätzliche nachstationäre Kontrollen waren anschließend wegen mangelnder Compliance, großer Entfernung zum Wohnort und anderen Gründen nicht möglich.

6 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Verfahren für die nicht-invasive Knochendichtemessung bei Kindern nach Nierentransplantation zu untersuchen. Dabei sollte überprüft werden, ob es möglicherweise eine Alternative zur sehr strahlenintensiven peripheren Quantitativen Computertomographie geben könnte.

Der Vergleich der vier alternativen Methoden (Digitale Radiogrammetrie, Quantitativer Ultraschall an Kalkaneus, Radius und Tibia) zeigte jedoch, dass keine von ihnen hinsichtlich Korrelation den Goldstandard der pQCT erreicht. Vergleichbar mit der pQCT stellte sich lediglich die DXR heraus. Auch konnte der Kalkaneus-Ultraschall erniedrigte Knochendichteparameter beim genannten Patientengut im Vergleich zu Referenzwerten Gesunder feststellen, wenn auch mit verminderter Genauigkeit. Eine signifikante Beeinflussung der Knocheneigenschaften durch die Kortikosteroidmenge konnte nicht aufgezeigt werden.

Bei der DXR handelt es sich um ein Verfahren mit geringer Strahlenbelastung, das so vor allem für Kinder besonders gut geeignet ist. Die vom Untersucher unabhängige, einfache Handhabung ist sowohl der pQCT als auch den sonographischen Messverfahren überlegen. Auch ist die DXR nur sehr wenig von der Compliance des Patienten abhängig. Ein Nachteil ist die notwendige Röntgenaufnahme einer Hand sowie die nur lokal begrenzte Möglichkeit der Knochendichtebestimmung an den Ossa metacarpalia.

Der Vorteil der sonographischen Methoden liegt in der dezentralen Einsetzbarkeit und Strahlungsfreiheit. Zudem sind sie einfach zu bedienen und damit mehr geeignet zur kurzfristigen, regelmäßigen Knochenanalyse bei Kindern. Das Tibia-Radius-Ultraschall-Verfahren stellt jedoch mit geringer Sensitivität und Spezifität eine weniger geeignete Methode dar, um eine sekundäre Osteoporose zu diagnostizieren.

Zusammenfassend ist eine Kombination der Messverfahren sinnvoll. Das Goldstandardverfahren der pQCT ist zur Diagnose und Beobachtung der Knochendichte bei medikamentösen Therapien unumgänglich. Eine primäre Bestimmung der Knochendichte mit einem Goldstandardverfahren und eine weitere Verlaufskontrolle mittels DXR oder Kalkaneusultraschall erscheinen aufgrund der Praktikabilität und der

bereits diskutierten Gründe als gangbarer Weg. Bei Therapieentscheidungen für eine osteoprotektive Behandlung sollten dann wieder die Standardmethoden der pQCT beziehungsweise der DXA eingesetzt werden.

7 Literaturverzeichnis

- Aceto G, D'Addato O, Messina G, Carbon V, Cavallo L, Brunetti G. 2014. Bone health in children and adolescents with steroid-sensitive nephrotic syndrome assessed by DXA and QUS. *Pediatric Nephrology*, 29(11):2147-55.
- Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Ranchin B, Fouque-Auber A, Basmajian O. 2011. Bone assessment in children with chronic kidney disease: data from two new bone imaging techniques in a single-center pilot study. *Pediatric Nephrology*, 26(4):587-595.
- Bachrach L. 2001. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 12(1):22-28.
- Bakkaloglu S, Wesseling-Perry K, Pereira R, Gales B, Wang H-J, Elashoff R. 2010. Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(10):1860-1866.
- Baroncelli G, Federico G, Vignolo M, Valerio G, del Puente A, Maghnie M. 2006. Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young adulthood according to gender, age, skeletal growth and pubertal development. *Bone*, 39(1):159-173.
- Behnke B, Altrogge H, Dellling G, Kruse H, Müller-Wiefel D. 1996. Bone mineral density in pediatric patients after renal transplantation. *Clinical Nephrology*, 46(1):24-29.
- Boot A, Bouquet J, Krenning E. 1998. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *GUT An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 42(2):188-194.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. 2007. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States 2005-2025. *Journal of bone and mineral research*, 22(3):465-75.
- Canalis E, Giustina A. 2001. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(12):5681-5685.

- Christoforidis A, Printza N, Gkogka C, Kazantzidou E, Papachristou F. 2013. A two - yr prospective study of bone health in children after renal transplantation employing two imaging techniques. *Clinical Transplantation*, 27(5):710-717.
- Collins A, Foley R, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K. 2012. *US Renal Data System 2011 Annual Data Report*. National Kidney Foundation. American Journal of Kidney Diseases, 59(1Suppl1):1-420.
- da Costa J de Castro J, Foss M. 2004. The evaluation of renal osteodystrophy with cortical quantitative ultrasound at various bone sites. *Renal Failure*, 26(3):237-241.
- de Sevaux R, Hoitsma A, Corstens F, Wetzels K. 2002. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation:a randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(6):1608-1614.
- Detter F, Rosengren B, Dencker M, Nilsson J, Karlsson M. 2013. A 5-year exercise program in pre- and peripubertal children improves bone mass and bone size without affecting fracture risk. *Calcified tissue International*, 92(4):385-393.
- El-Husseini A, El-Agroudy A, Wafa E, Mohsen T, Sobh M, Ghoneim M. 2004. Bone mineral density in live related kidney transplant children and adolescents. *International Urology and Nephrology*, 36(1):95-100.
- Feber J, Braillon P, David L, Cochat P. 2001. Body composition in children after renal transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(2):366-370.
- Feber J, Cochat P, Braillon P. 1994. Bone mineral density after renal transplantation in children. *The Journal of Pediatrics*, 125(6pt1):870-875.
- Fine R, Martz K, Stablein D. 2010. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatric Nephrology*, 25(4):739-746.
- Foldes A, Rimón A, Keinan D, Popovtzer M. 1996. Quantitative ultrasound of the tibia: a novel approach for assessment of bone status. *Bone*, 17(4):363-367.

- Frost H. 1987. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *The Anatomical Record*, 219(1):1-9.
- Genant H, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Canis J. 1999. *Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis*. Osteoporosis international, 10(4):259-264.
- Gkogka C, Christoforidis A, Printza N, Kollios K, Kazantzidou E, Papachristou F. 2015. Longitudinal assessment of bone quality in pediatric patients with chronic kidney disease in relation to treatment modality. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 33(3):303-310.
- Glorieux F, Pettifor J, Jüppner H, Hrsg. 2012. *Pediatric Bone. Zweite Auflage*. Oxford. Elsevier.
- Greulich W, Pyle S, Hrsg. 1959. *Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Zweite Auflage. Stanford. Stanford University Press.
- Halaba Z, Pluskiewicz W. 2004. Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status in children and adolescents. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 30(2):239-243.
- Halloran P. 2004. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 352(26):2715-2729.
- Helenius I, Remes V, Salminen S, Valta H, Mäkitie O, Holmberg C. 2006. Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: a 5-year prospective, population-based study. *Journal of bone and mineral research*, 21(3):380-387.
- Jones G, Ma D, Cameron F. 2006. Bone density interpretation and relevance in caucasian children aged 9-17 years of age: insights from a population-based fracture study. *Journal of clinical densitometry*, 9(2):202-209.
- Kiepe D, Rüdth E, Blum W, Mohan S, Weber L, Tönshoff B. 2010. The IGF/IGFBP system in relation to macroscopic bone architecture in pediatric renal transplant patients. *Pediatric Nephrology*, 25(4):659-667.

Leonard M. 2009. A structural approach to skeletal fragility in chronic kidney disease. *Seminars in nephrology*, 29(2):133-143.

Lequin M, van Rijn R, Robben S, Hop W, van Kuijk C. 2000. Normal values for tibial quantitative ultrasonometrie in caucasian children and adolescents (aged 6 to 19 years). *Calcified tissue international*, 67(2):101-105.

Lien G, Flatö B, Haugen M, Vinje O, Sörskaar D, Dale KI. 2003. Frequency of Osteopenia in Adolescents With Early-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 8(8): 2214-2223.

Ma D, Jones G. 2003. The association between bone mineral density, metacarpal morphometry, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 88(4):1486-1491.

Malich A, Freesmeyer M, Mentzel H-J, Sauner D, Boettcher J, Petrovich A. 2003. Normative values of bone parameters of children and adolescents using digital computer-assisted radiogrammetry (DXR). *Journal of clinical densitometry*, 6(2):103-111.

Manolagas S, Weinstein R. 1999. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(7):1061-1066.

Marshall W, Tanner J. 1970. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Archives of diseases in childhood*, 45(239)13-23.

Marshall W, Tanner J. 1969. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*, 44(235):291-303.

McDonald S, Craig J. 2004. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *The New England journal of medicine*, 350(26):2654-2662.

Mentzel H-J, John U, Boettcher J, Malich A, Pfeil A, Vollandt R. 2005. Evaluation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Radiology*, 35(5):489-494.

- Mentzel H-J, Malich A, Kunze C, Kramer A, Pfeil A, Böttcher J. 2007. Digitale Radiogrammetrie Referenzwerte der Knochenmineraldichte für Kinder und Jugendliche. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 155(1):16–22.
- Negri A, Lombas C, Cuevas C, Schiavelli R, Bogado C, Zanchetta J. 2005. Evaluation of Cortical Bone by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 37(2):1020–1022.
- Neu C, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schoenau E. 2001. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone*, 28(2):227-232.
- Reusz G, Szabo A, Peter F, Kenesei E, Sallay P, Latta K 2000. Bone metabolism and mineral density following renal transplantation. *Archives of Diseases in Childhood*, 83(2):146-151.
- Roe S, Porter C, Godber I, Hosking D, Cassidy M. 2005. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporosis International*, 16(2):142-148.
- Saland J, Goode M, Haas D, Romano T, Seikaly M. 2001. The prevalence of osteopenia in pediatric renal allograft recipients varies with the method of analysis. *American Journal of Transplantation*, 1(3):243-250.
- Salas P, Pinto V, Rodriguez J, Zambrano M, Mericq V. 2013. Growth retardation in children with kidney disease. *International Journal of Endocrinology*. 2013(970946)
- Salevic P, Radovic P, Milic N, Bogdanovic R, Paripovic D, Paripovic A. 2014. Growth in children with chronic kidney disease: 13 years follow up study. *Journal of Nephrology*, 27(5):537-544.
- Sanchez C, Salusky I, Kuizon B, Ramirez JA, Gales B, Ettenger R. 1998. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney international*, 53(5):1358-1364.

- Scherrer M, Rochat M, Inci D, Moeller A. 2014. Reference equations for ultrasound bone densitometry of the radius in Central European children and adolescents. *Osteoporosis International*, 25(11):2617-2623.
- Schiebler, Schmidt, Zilles. 1999. Anatomie. Achte Auflage. Berlin: Springer Verlag.
- Schönau E, Neu C, Beck B, Manz F, Rauch F. 2002. Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(6):1095-1101.
- Seikali M, Ho P, Emmett L, Fine R, Tejani A. 2003. Chronic renal insufficiency in children: The 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatric Nephrology*, 18(8):796-804.
- Sgambat K, Moudgil A. 2014. Optimization of bone health in children before and after renal transplantation: current perspectives and future directions. *Pediatric Nephrology*, 2(13):1-11.
- Smith J, Stablein D, Munoz R, Herbert D, McDonald R. 2007. Contributions of the transplant registry: the 2006 annual report of the north american pediatric renal trials and collaborative studies (NAPRTCS). *Pediatric Transplantation*, 11(4):366-373.
- Terpstra A, Kalkwarf H, Shults J, Zemel B, Wetzsteon R, Foster B. 2012. Bone density and cortical structure after pediatric renal transplantation. *Journal of American Society of Nephrology*, 23(4):715-726.
- Tribl B, Vogelsang H, Pohanka E, Grampp S, Gangl A, Hörl W. 1998. Broadband ultrasound attenuation of the calcaneus. A tool for assessing bone status in patients with chronic renal failure. *Acta radiologica*, 39(6):637-641.
- Thomas L. 2005. Labor und Diagnose. Sechste Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft.
- Tsampalieros A, Griffin L, Terpstra A, Kalkwarf H, Shults J, Foster B. 2014. Changes in DXA and Quantitative CT Measures of Musculoskeletal Outcomes Following Pediatric Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 14(1):124-132.

- Ugur A, Guvener N, Işiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. 2001. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation*, 71(5):645-649.
- van Staa T, Leufkens H, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. 2000. Oral corticosteroids and fracture risk:relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology*, 39(12):1383-1389.
- Ward L. 2005. Osteoporosis due to Glucocorticoid Use in children with chronic illness. *Hormone research*, 64(5):209-221.
- Weinstein R, Jilka R, Parfitt A, Manolagas S. 1998. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosisof osteoblastsand osteoclasts by glucocorticoids:Potential machanism of their deleterious effects on bone. *The Journal of Clinical Investigation*, 102(2):274-282.
- Wesseling-Perry K, Pereira R, Tseng C, Elashoff R, Zaritsky J, Yadin O. 2012. Early Skeletal and Biochemical Alterations in Pediatric chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(1):146-152.
- Wuensche K, Wuensche B, Fähnrich H, Mentzel H-J, Vogt S, Abendroth K. 2000. Ultrasound bone densitometry of the os calcis in children and adolescents. *Calcified tissue international*, 67(5):349-355.
- Zadik Z, Price D, Diamond G. 2003. Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporosis International*, 14(10):857–862.

8 Anhang

8.1 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H-J. Mentzel für die freundliche Überlassung des Themas, die tatkräftige fachliche Unterstützung sowie konstruktive Kritik und dem Interesse am Fortgang und Abschluss der Arbeit.

Ebenso danke ich im besonderen Frau PD Dr. med. U. John, Oberärztin der pädiatrischen Nephrologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Jena für die fachliche Begleitung und Hilfe.

Die Zusammen- und Bereitstellung der Daten wäre ohne die Mitarbeiter der pädiatrischen Radiologie als auch Nephrologie nicht möglich gewesen, auch hierfür herzlichen Dank.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Ehemann, Herrn M. Arendt für seine Motivation und Unterstützung bedanken, ohne die die Arbeit nicht zum Abschluss gekommen wäre.

Frau Dr. med. K. Zimmerer möchte ich für die konstruktive Kritik und Motivation danken, die mir nicht nur im Rahmen der Promotion stets eine große Hilfe sind.

Abschließend gilt mein Dank meinen Eltern Herrn L. Mitre und Frau H. Mitre, die mich zum Studium der Humanmedizin als auch zur Anfertigung der Dissertation ermutigt haben.

Meinen Kindern Johann, Thore-Selma, Magdalena, Joseph und Hans-Joachim widme ich diese Arbeit.

8.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Elisa Arendt

Geboren am: 24. Juni 1980 in Herzberg/Elster

Familienstand: verheiratet

Wohnhaft in: 07749 Jena

Schul Ausbildung

09/ 1992 – 07/ 1999 Gymnasium Jessen

Abschluss: Abitur

Studium

10/ 2001 – 07/ 2003 Vorklinisches Studium an der Universität Jena

10/ 2003 – 07/ 2006 Klinisches Studium an der Universität Jena

08/ 2006 – 08/ 2007 Praktisches Jahr

12/ 2007 Staatsexamen und Approbation

Praktische Erfahrung

01.05.2008 – 25.11.2014 Assistenzärztin in den Kinderkliniken Saalfeld; Apolda; Gera

26.11.2014 - 14.07.2015 Fachärztin in der Kinderklinik des SRH Wald-Klinikum Gera/MVZ III

15.07.2016 – 01.01.2017 Fachärztin in der Universitätskinderklinik Jena/Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

01.01.2017 bis aktuell Tätigkeit in der eigenen Praxis

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof.Dr.H.-J. Mentzel; PD Dr. John

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 08.03.2018